

PREGUNTA 8

¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir el desarrollo de la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa (dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico)?

Patxi Ezkurra Loiola

Los análisis de las intervenciones de estilos de vida y tratamiento farmacológico en las personas con prediabetes han demostrado que pueden prevenir o atrasar la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁻³. Para responder a esta pregunta nos podemos basar en la revisión de la guía de DM2 de Osakidetza de 2014¹, un análisis de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de prediabetes², el documento de consenso sobre la detección y manejo de la prediabetes de la Sociedad Española de Diabetes³, una revisión sistemática (RS) reciente de intervenciones de ejercicio o dieta de la United States Preventive Services Task Force⁴ (USPSTF) y una actualización sobre intervenciones de estilos de vida y tratamiento farmacológico de Stevens et al.⁵ que amplía la previa realizada por Jones⁶ en la guía del NICE². También podemos apoyarnos en un documento reciente que viene a considerar la efectividad de estas intervenciones en la vida real o en el contexto de nuestra práctica diaria de los últimos 15 años, realizado por Aziz et al.⁷

INTERVENCIONES SOBRE ESTILOS DE VIDA

Hemos recogido RS^{5,6,8-10} que incluyen varias modalidades de dieta y ejercicio o en combinación. La variable de resultado considerada habitualmente es la progresión a DM2. Hay consistencia entre los estudios en afirmar que los cambios en el estilo de vida son eficaces en evitar la progresión a DM2 en aquellas personas con prediabetes o con riesgo de padecer DM2.

En general, el estilo de vida se refiere a dieta y ejercicio, que, combinados, son más eficaces que por separado, aunque el factor determinante en la mayoría de los estudios es la pérdida de peso⁸. La disminución en el riesgo de incidencia de diabetes mellitus (DM) en los grupos de intervención en estilos de vida varía desde un riesgo relativo (RR) de 0,64 (IC 95%: 0,53-0,76) en el estudio de Jones⁶ hasta un RR

de 0,59 (IC 95%: 0,52-0,66) en el de la USPSTF⁴ y un RR para dieta y ejercicio en la RS de Stevens et al.⁵ que actualiza el de la guía NICE del 0,65 (IC 95%: 0,56-0,74).

Cabe reseñar fuera de los estudios con objetivo de pérdida de peso el componente de la dieta mediterránea en el estudio PREDIMED¹¹, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en población española con cuatro años de seguimiento, en el que se produce una disminución de la incidencia de DM2 del 52% (27%-86%) sin necesidad de reducción de peso y sin realización de ejercicio frente a dieta baja en grasas.

En una intervención cuasi experimental en población de riesgo de DM2 catalana, Costa et al.¹² intervienen en una población cribada con FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) > 14 puntos con dieta y ejercicio dentro del programa DE-PLAN, y se constata una reducción de la incidencia de DM2 del 36,5% en el grupo intervención tras cuatro años frente a intervención habitual.

Un único ECA realizado en la India (el estudio Da Qing)¹³ muestra, en una población con intolerancia a la glucosa intervenida con dieta durante seis años y tras seguimiento de 20 años finalizado el ECA, una reducción en mortalidad por todas las causas del 41%, un 29% en mortalidad por riesgo cardiovascular y un 47% en retinopatía diabética.

En resumen, podemos decir que las intervenciones sobre estilos de vida reducen la progresión a DM2 al menos un 40%. Las intervenciones más intensivas son más eficaces, sobre todo las que incluyen un mayor número de contactos con unos planes más estructurados y con objetivos más intensivos sobre pérdida de peso y dieta. Se aconseja la posibilidad de intervenciones grupales y la impartición de los consejos por gente formada específicamente en prescripción de dieta y ejercicio.

INTERVENCIONES CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La RS de Jones⁶ de la guía del NICE abarca 14 estudios de fármacos, entre los que se incluyen metformina, acarbosa, voglibosa, glipizida, nateglinida y pioglitazona, además de ramipril, valsartán y orlistat. Con los que considera antidiabéticos obtiene una *hazard ratio* (HR) de 0,67 (0,56-0,81), pero con heterogeneidad muy importante; I²: 89,9 %. Los dos estudios con orlistat obtienen una HR de 0,44 (0,29-0,69); I²: 0 %.

En la RS de Phung et al.¹⁴ el resultado global es a favor de los fármacos frente a placebo, con un RR de 0,61 (0,48-0,77) en evitar la progresión a DM, pero con una heterogeneidad importante (I²: 75 %). Las sulfonilureas (2 ECA con tolbutamida) y las glinidas no obtienen resultados significativos, probablemente por comprender pocos estudios. Las biguanidas (7 ECA), la acarbosa (6 ECA) y las glitazonas sí, con una HR de 0,77 (0,69-0,86), 0,58 (0,41-0,82) y 0,37 (0,25-0,53), respectivamente.

En la RS de Stevens et al.⁵ se lleva a cabo una recopilación exhaustiva, ampliando la previa de la del NICE, y se incluyen 30 estudios en los que se comparan también intervenciones sobre estilos de vida.

Se concluye que las intervenciones con menor riesgo de pasar a DM2 frente a cuidados habituales son dieta y pioglitazona, ya que la glipizida no es estadísticamente significativa.

Otras por orden decreciente serían dieta + ejercicio + metformina + rosiglitazona y dieta + ejercicio + orlistat.

Tenemos sobre metformina dos RS, la de Lily et al.¹⁵, que obtiene una *odds ratio* de 0,65 (0,55-0,78) frente a placebo con número necesario para tratar de 12, y la de Salpeter et al.¹⁶, con un RR de 0,6 (0,5-0,8) y un número necesario para tratar de 17.

Se debe tener en cuenta que tratamos una entidad asintomática con fármacos que pueden producir efectos adversos graves (glitazonas) o molestos (acarbosa, metformina, orlistat, etc.) y que ninguno de ellos está autorizado para esta indicación en Europa.

Respecto a la efectividad de estos programas en la actividad diaria, en la RS de Aziz et al.⁷ podemos afirmar que la cobertura de estos programas sobre la población a tratar solo se constata en el 18 % de estos, el 18 % presenta una seguridad de emplear unos métodos de reproducir con calidad la implementación de los estilos de vida, el 26 % de los programas logra una disminución de peso de más de 2,4 kg y el 16 % consigue una reducción importante de incidencia de DM2 (> 30 %).

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Las intervenciones sobre estilos de vida reducen la incidencia de DM2 en la personas con prediabetes y con riesgo de DM2
1+	Los programas con mayor cantidad de contactos e impartidos por gente especializada en prescripción de dieta y ejercicio mejoran los resultados en reducción de la incidencia de DM2
1+	Los programas con pérdida de peso son los que mayor disminución de la incidencia de DM2 presentan en las personas con prediabetes
1+	La dieta mediterránea reduce la incidencia de DM2 en personas con prediabetes
1++	El tratamiento con fármacos (metformina, acarbosa, voglibosa, pioglitazona, orlistat, etc.) reduce la incidencia de DM2 en pacientes con prediabetes
Grado de recomendación	Recomendación
A	Se recomienda la modificación de estilos de vida (dieta o ejercicio) a las personas con prediabetes o con riesgo de DM
B	Se sugiere que los programas tengan una frecuencia de contactos alta y que sean impartidos por personal especializado en prescripción de dieta y ejercicio
B	Se aconseja contemplar la dieta mediterránea en los pacientes con prediabetes
A	Se sugiere no prescribir fármacos de manera rutinaria en los pacientes con prediabetes
✓	Se recomienda utilizar metformina en personas con prediabetes que han fracasado con dieta y ejercicio y que presentan un índice de masa corporal > 35 kg/m ² o historia de DM gestacional y edad menor de 60 años

DM: diabetes mellitus; DM»: diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. [Internet] Vitoria-Gasteiz: Osakidetza; 2014. Disponible en URL: <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/e> [último acceso: diciembre de 2015].
2. National Institute for Health and Care Excellence. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and risk assessment of adults with pre-diabetes. NICE guidelines 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf> [último acceso: diciembre de 2015].
3. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol* 2015;31(3):89-101.
4. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med* 2015;163(6):437-51.
5. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107(3):320-31.
6. Jones R. Preventing the progression of prediabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and risk assessment of adults with prediabetes. 2011. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf>. Último acceso: octubre 2015.
7. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J, Pronk NP, Oldenburg B. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implement Sci* 2015;10:172.
8. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16(33):1-236.
9. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type 2 diabetes and of the impact of adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2014;37:922-33.
10. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543-51.
11. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):14-9.
12. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55(5):1319-28.
13. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(6):474-80.
14. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(8):948-64.
15. Lily M, Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009;55(4):363-9.
16. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008;121(2):149-57.