

La metformina o los cambios en el estilo de vida en adultos con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 no disminuyeron la mortalidad

Metformin or lifestyle changes in adults at high risk of developing type 2 diabetes did not decrease mortality

Comentado de:

Lee CG, et al. *Diabetes Care* 2021; 44(12):2775-2782. DOI: 10.2337/dc21-1046. PMID: 34697033¹

Objetivo

Determinar si la metformina o las modificaciones del estilo de vida pueden reducir las tasas de mortalidad por todas las causas y por causas específicas en los pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes.

Diseño y lugar

Seguimiento a largo plazo de los pacientes de dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados en 27 hospitales de los EE.UU. El Programa de Prevención de Diabetes (DPP, por sus iniciales en inglés)² fue un ensayo aleatorizado que comparó una intervención intensiva en el estilo de vida vs. la indicación de metformina enmascarada con placebo en una cohorte de personas con riesgo muy alto de desarrollar diabetes, llevado a cabo entre 1996 y 2001. Los participantes supervivientes fueron incluidos en el Estudio de resultados de DPP (DPPOS, por sus iniciales en inglés), entre 2002 y 2018³.

Participantes

Los pacientes incluidos —3.234 adultos con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 reclutados de 1996 a 1999— debían tener edad igual o mayor a 25 años, índice de masa corporal mayor a 24 kg/m², glucemia en ayunas alterada (95 a 125 mg/dL) e intolerancia oral a la glucosa (glucemia 140 a 199 mg/dL a las dos horas de una ingesta de 75 g de glucosa). Fueron excluidos quienes presentaban: diagnóstico previo de diabetes; enfermedad cardiovascular (definida como la presencia de antecedentes de hospitalización por tratamiento de cardiopatía en los seis meses previos, clase funcional de *New York Heart Association* [NYHA] >2, bloqueo de rama izquierda o bloqueo auriculoventricular de tercer grado, estenosis aórtica, presión arterial sistólica >180 mmHg o presión arterial diastólica >105 mmHg); enfermedad renal; cáncer que hubiese requerido tratamiento en los cinco años previos —excepto cáncer considerado curado o asociado con un buen pronóstico, por ej: cáncer de piel no melanoma—; anemia, hepatitis y otras condiciones médicas que pudiesen limitar la vida o aumentar el riesgo de recibir las intervenciones (p. ej.,

infección por HIV); embarazo o lactancia; condiciones o comportamientos que pudieran afectar la realización del ensayo, como el trastorno psiquiátrico mayor, la ingesta excesiva de alcohol (aguda o crónica) o medicamentos y otras condiciones médicas que pudieran confundir la evaluación de la diabetes.

Intervención

Los participantes Dhabían sido asignados aleatoriamente a uno de tres grupos: 1) cambios estándar en el estilo de vida + metformina 850 mg cada 12 horas (grupo metformina); 2) programa intensivo de cambios en el estilo de vida con 16 encuentros con un referente del caso (grupo cambios de estilo de vida intensificado); o 3) cambios estándar en el estilo de vida + placebo cada 12 horas (grupo placebo). La fase de intervención enmascarada de la metformina fue detenida el 1 de julio de 2001. En 2002, luego de un período durante el cual todos los participantes recibieron una intervención modificada de cambios en el estilo de vida, a 2.766 de 3.150 (88%) participantes que eligieron seguir en el estudio de seguimiento (DPPOS) se les ofreció continuar con sesiones trimestrales de modificaciones en el estilo de vida. Además, a quienes originalmente habían resultado asignados a la rama de cambios intensivos en el estilo de vida se les ofreció un refuerzo adicional semestral de este tipo de intervención, mientras que quienes habían sido asignados al grupo metformina continuaron recibiendo 850 mg dos veces por día, en forma no enmascarada, siempre y cuando no desarrollaran diabetes tipo 2.

Medición de resultados principales

Para este análisis, el desenlace primario fue la mortalidad por cualquier causa (evaluada hasta fines de 2018) y los desenlaces secundarios, las mortalidad por causas cardiovasculares, cáncer u otras.

Resultados Principales

No había diferencias basales clínicas o demográficas significativas en las tres ramas del estudio DPP. Sin embargo, al 31 de diciembre de 2018, hubo diferencias en la prevalencia de diabetes en los grupos originalmente asignados a metformina (55%), estilo de vida (53%) y placebo (60%) (p = 0,003). La Tabla 1 muestra las tasas de mortalidad para cada grupo de tratamiento.

Tabla 1. Tasas y riesgo de mortalidad por todas las causas y por causas específicas asociadas con la metformina y los cambios en el estilo de vida en comparación con el placebo. Nota: ^a tasa de incidencia cada 1000 personas/año. HR: hazard ratio o razón de riesgos; IC: intervalo de confianza

Mortalidad	Placebo ^a	Metformina ^a	Estilo de vida ^a	Metformina vs. Placebo, Estilo de vida vs. Placebo,	
				HR (IC 95 %)	HR (IC 95 %)
Global	6,59	7,13	7,37	0,99 (0,79 a 1,25)	1,02 (0,81 a 1,28)
Por cáncer	2,45	2,67	2,80	1,04 (0,72 a 1,52)	1,07 (0,74 a 1,55)
Cardiovascular	1,75	2,06	2,28	1,08 (0,70 a 1,66)	1,18 (0,77 a 1,81)
Por otras causas	2,40	2,39	2,28	0,94 (0,64 a 1,38)	0,85 (0,58 a 1,26)



La mediana de seguimiento fue de 21 años (intervalo intercuar-tilo, 20 a 21). 453 (14 %) de los 3.234 participantes fallecieron. El cáncer fue la causa más frecuente de muerte (37 %), seguida de las enfermedades cardiovasculares (29 %), mientras que en el 7 % de los casos, la causa de muerte no pudo ser determinada.

Conclusión

Entre los participantes de DPP con alto riesgo de diabetes tipo 2 al ingresar al estudio, la mortalidad por todas las causas no difirió entre los asignados al azar a metformina o estilo de vida en comparación con el placebo durante una mediana de tiempo de observación de 21 años. Aunque la metformina y el estilo de vida se asociaron con reducciones en varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, estas intervenciones no redujeron la mortalidad cardiovascular en comparación con el placebo. El

cáncer fue la principal causa de muerte en esta población de estudio, pero ni la metformina ni el estilo de vida redujeron el riesgo de mortalidad por cáncer en comparación con el placebo.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores: Las investigaciones aquí reportadas fueron financiadas por subsidios de los Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU., los Centros para el Control de las Enfermedades de ese país, la Asociación Norteamericana de Diabetes, entre otros. Además, Merck KGaA proporcionó los medicamentos para el estudio DPPOS, y tanto DPP como DPPOS recibieron materiales, equipos o medicamentos donados por empresas privadas.

El patrocinador de este estudio estuvo representado en el Comité Directivo y desempeñó un papel en el diseño del estudio, cómo se realizó el estudio y la publicación.

Respecto a conflictos de interés, uno de los autores recibió subsidios de AstraZeneca y BioKier; y otros grupos privados o fundaciones brindaron servicios de apoyo bajo un subcontrato con el Centro de Coordinación.

Comentario

Dado que la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se ha ido incrementando a nivel mundial, su prevención es una prioridad sanitaria a nivel internacional, para la cual existen dos enfoques: por un lado, el rastreo y tratamiento individual de una subpoblación identificada como de *alto riesgo*, y por otro, un enfoque poblacional mediante políticas de salud pública (medidas económicas sobre los precios de determinados grupos de alimentos, disponibilidad de espacios verdes para la realización de actividad física, etc.)⁴.

Uno de los desafíos del primer enfoque lo constituye la definición de *alto riesgo* en sí misma. Dada la dificultad para encontrar descripciones que sean a la vez sensibles y específicas, distintas definiciones podrían implicar enfoques clínicos divergentes en pacientes con características similares⁵.

Estudios previos derivados del ensayo DPP habían documentado una disminución en la incidencia de diabetes a largo plazo entre adultos con alto riesgo de desarrollar DM2⁶⁻⁸. En este trabajo¹ se observa una falta de efecto sobre la mortalidad de la metformina y los cambios en el estilo de vida en un estudio iniciado hace más de 20 años. Sin embargo, este resultado puede perder peso al considerar no solamente que la intervención fue modificada a lo largo del tiempo, sino también que la mortalidad no fue un resultado primario de ninguno de los dos estudios originales^{1,6,9}. También cabe preguntarse si el resultado negativo de ambas intervenciones debería influir de manera similar en la práctica clínica. ¿Es lo mismo indicar un fármaco que recomendar hábitos de vida saludable? Mientras que en el primer caso habitualmente el efecto sólo se busca en la enfermedad de interés, y la indicación acarrea costos y potenciales efectos adversos (ambos bajos, en el caso de la metformina, vale la pena reconocer), la promoción de hábitos saludables puede influir de manera beneficiosa en otras condiciones más allá de la aquí estudiada.

Conclusiones de la comentadora

En última instancia, este estudio vuelve a arrojar dudas sobre la existencia de una condición conocida como *prediabetes* o el *alto riesgo de desarrollar diabetes* como entidad clínica independiente. Si las intervenciones realizadas en estas personas no alteran la mortalidad (resultado que debería confirmarse con estudios cuyo desenlace primario fuese la mortalidad desde el inicio)... ¿Tiene sentido intentar identificar de manera específica a estas personas? ¿O el abordaje debería enfocarse en fortalecer aspectos de vida saludable más allá de su riesgo de desarrollar DM2?

Antonella Stellardo [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. antonella.stellardo@hospitalitaliano.org.ar]

Stellardo A La metformina o los cambios en el estilo de vida en adultos con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 no disminuyeron la mortalidad. *Evid Actual Pract Ambul.* 2022;25(4):e007039. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V2611.7039>. Comentado de: Lee CG, et al Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2021; 44(12):2775-2782. PMID: 34697033

Referencias

1. Lee CG, Heckman-Stoddard B, Dabelea D, et al. Effect of Metformin and Lifestyle Interventions on Mortality in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes care.* 2021;44(12):2775–2782. Available from: 10.2337/dc21-1046.
2. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(4):623–634. Available from: 10.2337/diacare.22.4.623.
3. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS); 2018. Available from: <https://repository.niddk.nih.gov/studies/dppos/> [Last access: 2022-10-29].
4. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ.* 2014;349:g4485. Available from: 10.1136/bmj.g4485.
5. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ.* 2017;356:6538. Available from: 10.1136/bmj.i6538.



6. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866–875. Available from: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
7. Begue C. Los cambios de hábitos de vida y la metformina mantuvieron su eficacia en la prevención de diabetes a largo plazo. *Evid Actual Práct Ambul.* 2010;13(1):7. Available from: 10.51987/EVIDENCIA.V13I1.5765.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677–86. Available from: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403. Available from: 10.1056/NEJMoa012512.

