

PREGUNTA CLÍNICA Nº 3

¿QUÉ INTERVENCIONES SON EFICACES PARA PREVENIR O RETRASAR LA DIABETES EN PACIENTES CON GLUCEMIA BASAL ALTERADA O INTOLERANCIA (DIETA, EJERCICIO, TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO)?

Fecha de edición: Enero 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente con prediabetes (GBA y/o ITG).
Intervención	Dieta, ejercicio, fármacos.
Comparación	Sin intervención/comparaciones entre intervenciones.
Resultados	Progresión a DM2, mortalidad total, morbimortalidad cardiovascular.
Tipo de estudio	RS, ECA.

2. Introducción.

La prediabetes se define como GBA, ITG o ambas. La *Glucemia basal alterada* (GBA) se refiere al estadio utilizado para definir la glucemia basal que se encuentra entre la glucemia normal y la diabetes. Se define entre los márgenes de 110-125 mg/dl, según la OMS y la FID. Estos pacientes tienen un riesgo cinco veces superior de desarrollar diabetes. Su riesgo cardiovascular (infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares) es superior (RR 1,19), y también es superior la mortalidad (RR 1,28)

La *Intolerancia a la glucosa* (ITG) es el estadio definido por una glucemia plasmática en sangre venosa de entre 140 mg/dl y 200 mg/dl a las dos horas del test de tolerancia a la glucosa de 75 g. La TAG está asociada con un mayor riesgo que la GBA de desarrollar diabetes. Este riesgo es 6 veces mayor que en los normoglucémicos [RR 6,02 (IC 95%: 4,66 a 7,38)], y hasta 12 veces mayor en caso de asociarse ambas [RR 12,21 (IC 95%: 4,32 a 20,10)] La TAG también implica un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (RR 1,48) y general (RR 1,66)

Basado en varias RS, un informe de tecnología sanitaria y un ECA, en la GPC a actualizar se afirma que existe consistencia en la evidencia consultada sobre la eficacia de prevenir la diabetes tanto con dieta y ejercicio como con fármacos antidiabéticos (acarbosa, rosiglitazona y metformina) u orlistat. Los estilos de vida tienen más efecto según el peso inicial de los pacientes: por cada aumento de 0,04 en el IMC el efecto preventivo de la dieta aumenta en un 7,3%. El efecto de la dieta es consistente en todos los niveles de riesgo de desarrollar diabetes. Los efectos adversos son más frecuentes en el grupo de tratamiento farmacológico (efectos gastrointestinales y diarrea) y los fármacos hipoglucemiantes no tienen la indicación aprobada para su uso en estados prediabéticos.

El efecto sobre morbimortalidad cardiovascular no ha podido demostrarse de forma concluyente.

Por todo ello recomendaba los programas estructurados de fomento de actividad física y dieta en pacientes con TAG o GBA con grado A y no se recomendaba la utilización de tratamientos farmacológicos en pacientes con TAG o GBA.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2010	<p>El ejercicio físico produce una RRR entre 46-58% de desarrollar DM2. Se debe aconsejar ejercicio físico a toda la población (Grado B).</p> <p>A las personas obesas o con alto riesgo de desarrollar DM2 se les debe invitar a cambiar los estilos de vida y a realizar ejercicio físico (Grado B).</p>	<p>Eriksson KF,1991 (Cohortes)</p> <p>Colman E,1995(ECA)</p> <p>Dyson PA,1997 (ECA)</p> <p>Pan XR,1997 (ECA)</p> <p>Tuomilehto J,2001 (ECA)</p> <p>Lindstrom J,2003(ECA)</p> <p>Li G,2008 (Cohorte)</p> <p>Knowler WC2008 (ECA)</p>	
NICE 2012	<p>Los cambios de estilo de vida pueden reducir al menos tanto como los fármacos la evolución a DM2 de aquellos con GBA con HR 0.64 (0.53-0.76) y HR 0.45 (0.28-0.71) respectivamente. De los fármacos, el Orlistat es más eficaz que los antidiabéticos.</p> <p>Un metanálisis en red que compara 12 combinaciones de intervenciones sobre estilos de vida y fármacos concluye que la combinación de dieta+ejercicio+ Vobiglosa diaria es la es probablemente la más eficaz; Si tenemos en cuenta únicamente las medidas de estilo de vida, lo más eficaz sería la combinación de dieta y ejercicio.</p> <p>En el informe de evaluación económica dice que es altamente probable que las medidas de modificaciones de estilo de vida sean coste-efectivas y menos probable que lo sea el uso de metformina en los casos en que falle lo anterior.</p>	<p>Jones R, 2012 (RS)</p>	<p>RS sobre tto farmacológico e intervenciones sobre estilos de vida, comisionado por NICE.</p>

Resumen GPC Base: Existe acuerdo entre ambas GPC base para recomendar dieta y ejercicio en las personas con GBA y/o ITG. SIGN no abarca la prediabetes como capítulo diferenciado y tampoco habla del uso de fármacos en estos casos. La GPC de NICE hace una revisión exhaustiva de lo publicado y realizar su propio metanálisis para cada tipo de intervención y combinaciones entre ellas. Además, hace un metanálisis en red con la finalidad de aportar un graduación de la eficacia de diferentes combinaciones de cambios de estilo de vida y/o fármacos. A corto plazo (0-3 años) la mayor eficacia es la de la combinación de dieta+ ejercicio+ vobiglosa y si no se tiene en cuenta los fármacos, se inclina por dieta + ejercicio. A más largo plazo (3-6 años), obtiene la mayor eficacia con dieta+ ejercicio + metformina y sin considerar los fármacos, con dieta+ ejercicio.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión: Hay consistencia en que la dieta sola como combinada con ejercicio son medidas eficaces en la prevención de diabetes entre las personas con prediabetes. En cuanto a los fármacos, consideramos que puede haber nuevas publicaciones que puedan cambiar las conclusiones.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

Elaboración parcial. Por actualización. Hay una RS.

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs, estudios observacionales a largo plazo.
Período de búsqueda	2007-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence Profile.

Bibliografía: Roy J. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and Risk Assessment of adults with pre-diabetes.2011.

Comparación 1: Dieta vs No intervención

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
3	ECA	Sí ^o	No	No	No	No			0,67 (0,49-0,92)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Comparación 2: Ejercicio vs No intervención

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
1	ECA	Sí ^o	No	No	No	No			0,53 (0,34-0,83)		⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Bibliografía: Roy J. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and Risk Assessment of adults with pre-diabetes. 2011.

Costa B, Barrio F, Cabré JJ, 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*. May 2012;55(5):1319-1328.

Gillett M, Royle P, Snaith A, 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*. Aug 2012;16(33):1-236, iii-iv.

Comparación 3: Dieta+ejercicio vs ejercicio y/o dieta o Comparación de distintas intensidades y frecuencias del consejo sobre dieta y ejercicio o vs nada

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
9	ECA		Sí ¹	No	No	No			HR 0,47 (0,37-0,59)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
1	ECA	No		No			18,3%	28,8%	HR 0,64 (0,47-0,87)	NNT 9,5	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
6	ECA	Sí ²		No	Sí ³				RR 0,52 (0,25-1,10)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Regresión a normoglucemia												
6	ECA	Sí ⁰				Sí			No da estimador común		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

⁰ la mayoría de los estudios tiene 1-2 puntos según escala de JADAD

¹ I² =46,9%

² Posible sesgo de selección

³ Amplio IC

Bibliografía: Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes:

Comparación 4: Cualquier intervención (cambios estilo de vida y/o fármacos vs Control

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
12	ECA	Sí ⁰	Sí ¹	No	No	No			RR 0,66 (0,55-0,80)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Mortalidad total												
10	ECA	Sí ⁰	No	No	No	No			RR 0,96 (0,84-1,10)	NS	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Desenlace3: Mortalidad cardiovascular												
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto		Calidad	Importancia
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
7	ECA	Si ⁰	SI ¹	No	No	No			RR 1.04 0,61-1,78)	NS	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRITICA

⁰Mayoría estudios con 1-2 puntos según escala de JADAD(Información obtenida de la NICE)

¹ Heterogeneidad significativa

² IC amplio

Bibliografía: Yuen A, Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. Aust N Z J Public Health. Apr 2010;34(2):172-178.

Comparación 5: Cambios estilo vida + fármacos vs cambios estilo de vida

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Reversión a normogluemia												
1	ECA	Si ⁰		No	No		241/656	212/668	RR 0,86 (0,74-1)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Progresión a diabetes												
4	ECA	Si ⁰	SI ¹	No	Si		713/2.923	784/2.949	RR 0,99 (0,70-1,40)	NS	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

⁰ Riesgos de sesgo muy bien detallados en tabla 3 del estudio

¹ Heterogeneidad

² Pocos eventos

Comparación 6: Cambios estilo de vida +Fármacos vs Fármacos

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
1	ECA	Si ⁰			Si ²		51	42	RR 0,87 (0,63-1,20)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

⁰ Riesgos de sesgo muy bien detallados en tabla 3 del estudio

¹ Heterogeneidad

² Pocos eventos

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Bibliografía: Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. Diabet Med. Aug 2011;28(8):948-964.

Comparación 7: Fármacos vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
19	ECA	Sí ⁰	Sí ¹	No	No	No			RR 0,61 (0,48-0,67)	6 (3-9)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
14	ECA	Sí ⁰	Sí ¹	No	No	No			RR:0,64 (0,53-0,76)		⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

Bibliografía: Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. Diabet Med. Aug 2011;28(8):948-964

Lily M, Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. Can Fam Physician. Apr 2009;55(4):363-369.

Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. Am J Med. Feb 2008;121(2):149-157.e142.

Comparación 8: Biguanidas vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
7	ECA	Sí ⁰	Sí ²	No	No	No			RR 0,77 (0,69-0,86)	5 3-10 NNT37-74	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
3	ECA ³	Sí ⁰	No	No	No	No	282/1.234	393/1.252	RR 0,65 (0,55-0,78)	NNT 7-14	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
6	ECA	Sí ⁰	No	No	No	No	326/1.556	453/1.563	RR: 0,6 (0,5-0,8)	6(4-8) NNT 17	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Bibliografía: Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. Diabet Med. Aug 2011;28(8):948-964.

Comparación 9: Sulfonilureas vs placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
2	**	Sí ⁰			Sí	No			RR 1.06 (0,57-2)	NS	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

Comparación 10: Alfaglucosidasas vs placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
5	ECA	No	Sí ²	No	No	No			RR 0,58 (0,41-0,82)	7 (4-11) NNT 20-39 (*)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Comparación 11: Glitazonas vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
4	ECA	Sí ⁰	No	No	No	No			RR 0,37 (0,25-0,53)	0,09 0,03-0,15 NNT16-31 (**)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Comparación 12: Glinidas vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (IC 95%)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Progresión a diabetes												
1	ECA (***)	No	No	No	No	No	1.580/4.661	1.674/4.645	RR 1,05 (0,99-1,11)	NS	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

⁰ La calidad de los ECAs es muy variable y más bien baja , según escala de JADAD.

¹ Heterogeneidad I² >75%(pung) y 89,9% NICE

² Heterogeneidad I² 50-75%

³ Incluye un ECA(Knowler,WC.2002)que también compara metformina vs estilos de vida a favor del segundo con Incidencia de diabetes 7,8% vs 4,8% .También nos informa de efectos adversos gastrointestinales significativamente mayores en el grupo de metformina 77,8 vs12,9 en estilos de vida y 30,7% en grupo placebo

(*) NNH 4 (3-5) para intolerancia digestiva según RS Cochrane ,Van de Laar 2005 y más efectos adversos que Metformina según la RS Cochrane , Saenz A,2005.Para Voglibosa vs Placebo(Kawamori,2009)NNT 16(11-26) NNH 19(12-43)para efectos adversos en general.

(**) El ECA más reciente ACT NOW(DeFronzo RA, 2009)NNT18(11-43) a 2,4 años de seguimiento para prevención de DM2(2,1%vs 7,6%) y NNH edemas 15(9-56) y aumento de peso 4(3-6)

(***) También resultó NS para una variable compuesta de ECV tras un seguimiento de 6 años.

4.2. Resumen de la evidencia.

Hemos encontrado 9 RS (1-9) y 1 ECA (10) que pueden responder a esta pregunta desde distintos enfoques. Para mejor entendimiento de las múltiples comparaciones, hemos considerado que lo más adecuado es clasificarlo por el tipo de intervención.

ESTILOS DE VIDA :

6 de las RS (1-5, 8, 9) y el ECA (10) tratan este tema. La variable de resultado más habitual es la progresión a diabetes. Las comparaciones son múltiples y las intervenciones que se analizan son variadas; unos estudios se refieren a distintas dietas y distintas intensidades de ejercicio, otras a cambios de estilos de vida en general; algunos otros comparan consejo intensivo sobre dieta y ejercicio versus estándar o versus fármacos. Las comparaciones consideradas se han detallado en las tablas de evidencia. La GPC de NICE (6) ha sido tomada como GPC base y además, es la que hemos elegido principalmente para elaborar la repuesta por ser la RS que más estudios incluye, porque hace un análisis muy exhaustivo de los mismos incluida la calidad, nos aporta estimadores comunes además de un metanálisis en red con la finalidad de graduar las intervenciones o combinaciones de las mismas según su eficacia. También hemos elegido la RS de Hopper (2) porque valora resultados de mortalidad total y cardiovascular aunque no encuentra diferencias significativas. Para alguna de las comparaciones hemos sacado los datos del informe de tecnología sanitaria de Gillett (1) de la RS de Yuen (9). No hemos tenido en cuenta la RS de Cochrane (4) porque, aunque concluye también a favor de la dieta y ejercicio, incluye una población más amplia que la prediabetes. No hemos podido analizar la RS de Thomas (8) por no haber podido obtener el texto completo de la misma pero parece poco probable que aporte ECAs diferentes a los mencionados en las otras RS.

Queremos destacar el ECA de Costa et al (10) porque es de buena calidad y, además, está realizado en Cataluña. Se trata de un ensayo en el que comparan la eficacia, a los 4 años, de una intervención intensiva con dieta y ejercicio versus consejo habitual sobre los mismos aspectos a una población con >14 puntos en la escala de FINDRISK. El resultado es también a favor de la intervención.

Hay consistencia entre los estudios en afirmar que los cambios en el estilo de vida son eficaces en evitar la progresión a diabetes mellitus en aquellas personas con prediabetes. En general, el estilo de vida se refiere a dieta y ejercicio, que combinados, son más eficaces que por separado. En algunos estudios la intervención se refiere a bajar peso en un porcentaje determinado o a dar un consejo más intensivo ó individualizado que el estándar difícil de llevar a cabo por simples equipos medicind-enfermería lo cual le resta aplicabilidad en la realidad de nuestra atención primaria.

La RS de NICE (6) hace un análisis económico y concluye que dichas intervenciones son coste-efectivas.

FARMACOS

La RS de Phung (5) incluye 19 ECA sobre fármacos antidiabéticos, tras búsqueda hasta Febrero del 2010. Es una RS de calidad que analiza la heterogeneidad y hace análisis de sensibilidad y de subgrupos. Además de población con prediabetes incluye diabetes gestacional y otras personas con alto riesgo de diabetes. Informa con detalle sobre los estudios incluidos y su calidad según escala de Jadad. Apunta que existen diferencias entre los ECA en cuanto a la definición de GBA, ITG, Obesidad y desarrollo de diabetes. El seguimiento medio es de 2,7 años (rango 0.3-7 años). Hace, principalmente, comparaciones de antidiabéticos versus placebo. También aporta algún dato comparativo entre las familias medicamentosas pero hemos decidido no incluirlo en la tabla de evidencia por la escasez de estudios y falta de potencia estadística para detectar diferencias por las cuales hace un metanálisis mixto que permite hacer comparaciones indirectas. El resultado global es a favor de los fármacos versus placebo con un RR 0.61(0.48-0.77) en evitar la progresión a diabetes pero con una heterogeneidad importante (I^2 75%). Las sulfonilureas (2 ECA 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 HR 0.77 (0.69-0.86), 0.58 (0.41-0.82) y 0,37(0.25-0.53) respectivamente. Queremos hacer mención especial de varios ECA incluidos en esta RS y que son posteriores a 2007, año de edición de la GPC a actualizar. Todos son comparativos con placebo; Kawamori 2009 es sobre Voglibosa, ACT NOW (DeFronzo 2009) sobre Pioglitazona y NAVIGATOR 2009 sobre nateglinida. El balance Beneficio-Riesgo de las intervenciones hace que no sean recomendables para evitar la progresión de la prediabetes a diabetes.

Dos de las RS encontradas se centran en la metformina (3, 7)..La RS de Lily (3) se incluye 3 de los ECA incluidos en la RS de Phung (5) y obtiene un OR 0.65 (0.55-0.78) versus placebo con NNT 12 (9-21) sin heterogeneidad (I^2 5.8%). Esta RS es la única que incluye el ECA de Knowler 2002 de 3 puntos de calidad según escala de JADAD y que tiene la particularidad de comparar metformina además de con placebo, con dieta+ejercicio e informa sobre peores resultados en progresión a diabetes con el fármaco (7,8% vs 4,8%) además con aumento significativo de efectos adversos gastrointestinales (77,8%vs12,9%)

La RS de Salpeter S. (7) incluye 31 ECAS de pacientes sin DM2 tratados con metformina versus placebo que aportan parámetros metabólicos o incidencia de diabetes como resultados. Respecto a incidencia de DM2 presenta

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

un metaanálisis de 6 ECA donde la metformina produce una disminución del 40% de incidencia RR: 0,6 (0,5-0,8) fundamentalmente en pacientes con ITG. La reducción absoluta de riesgo es del 6%(4-8%) con un NNT de 17 personas a tratar durante un período de 1,8 años. No presenta heterogeneidad $I^2=0$.

La RS de NICE(6) además de 12 estudios de fármacos antidiabéticos, (admite como tal el ramipril y el valsartán), incluye 2 con Orlistat .Con los que considera antidiabéticos obtiene HR 0.67 (0.56-0.81) pero con heterogeneidad muy importantes I^2 89.9%. Los 2 estudios con orlistat, que ya fueron incluidos en la GPC a actualizar, obtienen un HR de 0.44 (0.29-0.69) I^2 0%. No hemos encontrado nuevas evidencias sobre este fármaco. Tampoco hemos encontrado estudios sobre incretinas que respondan a esta pregunta

Al margen de los estudios considerados para valorar la evidencia, queremos hacer referencia a 2 publicaciones más. La primera (11), porque analiza únicamente aquellas intervenciones realmente realizables por ser más sencillas y aunque no aporta datos de evolución a diabetes sí lo hace para la disminución de peso y concluye son eficaces. La segunda (12) es interesante porque es una RS que detalla las estrategias de motivación utilizadas en los programas de prevención de diabetes y nos da una idea de la complejidad de las mismas.

Como conclusión podemos decir que la dieta y/o ejercicio son eficaces para prevenir el desarrollo de diabetes en personas con prediabetes. Hasta el momento seguimos sin tener pruebas de la eficacia de dichas medidas en disminuir morbimortalidad cardiovascular o total. El uso de metformina puede ser una alternativa en los casos de baja adherencia a los cambios de estilo de vida.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 3: ¿Qué intervenciones son eficaces para prevenir o retrasar la diabetes en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia (dieta, ejercicio, tratamiento farmacológico)?

- C1: dieta vs nada
- C2: ejercicio vs nada
- C3: dieta+ejercicio vs varios
- C4: Estilos vida y/o farmacos vs control
- C5: Estilos vida+Farmacos vs estilos de vida
- C6: Estilos vida +Farmacos vs farmacos
- C7: Farmacos vs placebo
- C8 Biguanidas vs placebo
- C9 Sulfonilureas vs placebo
- C10 Alfaglicosidas vs placebo
- C11 Glitazonas vs placebo
- C12 Ginidas vs placebo

Población: GBA y/o ITG
Intervención: Dieta y/o ejercicio y/o fármacos
Comparación: nada /entre las distintas medidas
Perspectiva: Sistema Sanitario

Calidad	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																																																																						
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Moderada	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Progresión a diabetes</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>MB</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>MB</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Mortalidad CV</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>MB</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Regresión normogluceemia</td> <td></td> <td></td> <td>B</td> <td></td> <td>B</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C7</th> <th>C8</th> <th>C9</th> <th>C10</th> <th>C11</th> <th>C12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Progresión a diabetes</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>B</td> <td>Mo</td> <td>Mo</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Mortalidad CV</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Mo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Regresión normogluceemia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	1. Progresión a diabetes	Mo	Mo	A	B	MB	B	2. Mortalidad Total				MB			3. Mortalidad CV				MB			4. Regresión normogluceemia			B		B		Desenlaces:	C7	C8	C9	C10	C11	C12	1. Progresión a diabetes	B	Mo	B	Mo	Mo	A	2. Mortalidad Total					Mo		3. Mortalidad CV					Mo		4. Regresión normogluceemia								En general, para el desenlace progresión a diabetes, la calidad es moderada en casi todas las comparaciones, salvo las que mezclan estilosa de vida y fármacos que es baja .
		Desenlaces:		C1	C2	C3	C4	C5	C6																																																																		
		1. Progresión a diabetes		Mo	Mo	A	B	MB	B																																																																		
		2. Mortalidad Total					MB																																																																				
		3. Mortalidad CV					MB																																																																				
		4. Regresión normogluceemia				B		B																																																																			
		Desenlaces:		C7	C8	C9	C10	C11	C12																																																																		
		1. Progresión a diabetes		B	Mo	B	Mo	Mo	A																																																																		
		2. Mortalidad Total						Mo																																																																			
		3. Mortalidad CV						Mo																																																																			
		4. Regresión normogluceemia																																																																									
		C2 Moderada																																																																									
C3 Alta																																																																											
C4 Baja																																																																											
C5 Muy baja																																																																											
C6 Baja																																																																											
C7 Baja																																																																											
C8 Moderada																																																																											
C9 Baja																																																																											
C10 Moderada																																																																											
C11 Moderada																																																																											
C12 Alta																																																																											

A: Alta,
 Mo: Moderada,
 B: Baja,
 MB: Muy Baja

BENEFICIOS Y RIESGOS	<p>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?</p>	<p>C1 B >>R</p> <p>C2 B >>R</p> <p>C3 B >>R</p> <p>C4 B >>R</p> <p>C5 B<R</p> <p>C6 B<R</p> <p>C7 B>R</p> <p>C8 B>R⁰</p> <p>C9 B<R</p> <p>C10 B<R¹</p> <p>C11 B<R²</p> <p>C12 B<R</p>	<p>B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes</p> <p>B<R: Los riesgos/inconvenientes superan ligeramente los beneficios</p> <p>B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes</p> <p>B=R: Los beneficios y riesgos/inconvenientes están equilibrados</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> <th>C4</th> <th>C5</th> <th>C6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Progresión a diabetes</td> <td>B-I</td> <td>B-I</td> <td>B-I</td> <td>B-I</td> <td>SE</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>SE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Mortalidad CV</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>SE</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Regresión normoglucemia</td> <td></td> <td></td> <td>*</td> <td></td> <td>SE</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C7</th> <th>C8</th> <th>C9</th> <th>C10</th> <th>C11</th> <th>C12</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Progresión a diabetes</td> <td>B-I</td> <td>B-I R-M</td> <td>SE</td> <td>B-I R-M</td> <td>B-I R-I</td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad Total</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. Mortalidad CV</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. Regresión normoglucemia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6	1. Progresión a diabetes	B-I	B-I	B-I	B-I	SE	SE	2. Mortalidad Total				SE			3. Mortalidad CV				SE			4. Regresión normoglucemia			*		SE		Desenlaces:	C7	C8	C9	C10	C11	C12	1. Progresión a diabetes	B-I	B-I R-M	SE	B-I R-M	B-I R-I	SE	2. Mortalidad Total							3. Mortalidad CV							4. Regresión normoglucemia							<p>B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p> <p>*No hay datos suficientes para concluir decisiones sobre los beneficios y riesgos.</p>	<p>⁰ Metformina es mejor que placebo pero peor que modificaciones de estilos de vida (Knowler 2002).</p> <p>¹ NNH 4 (3-5) para intolerancia digestiva según RS Cochrane ,Van de Laar 2005 y más efectos adversos que Metformina según la RS Cochrane , Saenz A,2005.Para Voglibosa (Kawamori,2009)NNT 16(11-26) NNH 19(12-43)para efectos adversos en general.</p> <p>² El ECA más reciente ACT NOW(DeFronzo RA, 2009)NNT18(11-43) a 2,4 años de seguimiento para prevención de DM2(2,1%vs 7,6%) y NNH edemas 15(9-56) y aumento de peso 4(3-6)</p>
		Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	C6																																																																				
1. Progresión a diabetes	B-I	B-I	B-I	B-I	SE	SE																																																																						
2. Mortalidad Total				SE																																																																								
3. Mortalidad CV				SE																																																																								
4. Regresión normoglucemia			*		SE																																																																							
Desenlaces:	C7	C8	C9	C10	C11	C12																																																																						
1. Progresión a diabetes	B-I	B-I R-M	SE	B-I R-M	B-I R-I	SE																																																																						
2. Mortalidad Total																																																																												
3. Mortalidad CV																																																																												
4. Regresión normoglucemia																																																																												

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Desacuerdo</p> <p>Desacuerdo</p>		<p>La aceptabilidad de la dieta y ejercicio será variable entre los pacientes</p>
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes están en el límite en relación a los beneficios</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>Parcialmente en desacuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>	<p>NICE ha publicado un informe económico y concluye que la estrategia de detección de personas de riesgo en Atención Primaria, seguida de confirmación analítica por glucemia basal ó HbA1c, para luego aplicar una intervención intensiva sobre modificaciones de estilo de vida tiene alta probabilidad de ser</p>	

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 3.

						coste- efectiva y hay menos certeza del coste efectividad del uso de Metformin a en personas con alto riesgo de tener diabetes pero que no se ha conseguid o modificar los estilos de vida	
--	--	--	--	--	--	---	--

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 3.

Balance de las consecuencias:	
C1: Dieta vs Nada	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas.
C2: Ejercicio vs Nada	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas.
C3: Dieta+ejercicio vs varios	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas.
C4: Estilos vida y/o fármacos vs control	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C5: Estilos vida+Fármacos vs estilos de vida	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C6: Estilos vida +Fármacos vs fármacos	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto
C7: Farmacos vs placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C-8 Biguanidas vs placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C-9 Sulfonilureas vs placebo	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas
C-10 Alfaglicosidas vs placebo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C-11 Glitazonas vs placebo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
C-12 Glinidas vs placebo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas

Recomendación:	
C1: Dieta vs Nada	Se recomienda la opción.
C2: Ejercicio vs Nada	Se recomienda la opción.
C3: Dieta+ejercicio vs varios	Se sugiere considerar la opción.
C4: Estilos vida y/o fármacos vs control	Se sugiere considerar la opción.
C5: Estilos vida+Fármacos vs estilos de vida	Se sugiere no considerar la opción.
C6: Estilos vida +Fármacos vs fármacos	Se sugiere no considerar la opción.
C7: Fármacos vs placebo	Se sugiere considerar la opción.
C-8 Biguanidas vs placebo	Se sugiere considerar la opción.
C-9 Sulfonilureas vs placebo	Se sugiere no considerar la opción.
C-10 Alifaglucosidas vs placebo	Se sugiere no considerar la opción.
C-11 Glitazonas vs placebo	Se sugiere no considerar la opción.
C-12 Glinidas vs placebo	No se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

Se recomienda aconsejar dieta y/o ejercicio a las personas con GBA y/o ITG. Se sugiere no usar fármacos de forma rutinaria. Se sugiere el uso de metformina como alternativa cuando no haya adherencia a la dieta y/o ejercicio.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: La evidencia disponible es de calidad moderada por la heterogeneidad en las intervenciones referidas a modificaciones de estilos de vida. Los cambios de estilos de vida han demostrado ser tan eficaces o más que los fármacos para prevenir o retrasar la progresión a diabetes. Estas intervenciones son potencialmente beneficiosas para otros resultados de salud, además de los efectos sobre la diabetes. Los fármacos tienen efectos adversos. La prevención primaria con fármacos promueve la medicalización.

Consideraciones para la implementación: Los fármacos hipoglucemiantes, incluyendo metformina, no tienen la indicación aprobada en la prediabetes.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 3.

Factibilidad: Algunas de las intervenciones valoradas son complejas o intensivas y no serán aplicables de forma generalizada en nuestro entorno de atención primaria.

Evaluación y prioridades de investigación:

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	1 prediabetes (MESH) OR prediabetes (TW) FILTRO THERAPY en Clinical Queries	2009-2013
Embase (Ovid)	Idéntica	
Cochrane (Willey)	Prediabetes	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Hopper I 2011	No
Jones R 2012	No
Lily M 2009	No
Yuen M 2010	No
Costa B 2012	No
Phung OJ 2011	Si
Gillet M 2012	Si
Salpeter S 2008	No

Anexo V. Bibliografía.

1. Yuen A, Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA. Lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. *Aust N Z J Public Health*. 2010;34(2):172-8.
2. 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, iii-iv.
3. Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. England2011. p. 813-23.
4. Lily M, Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55(4):363-9.
5. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué I Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD003054.
6. 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.
7. Roy J. Preventing the progression of pre-diabetes to type 2 diabetes in adults. Identification and Risk Assessment of adults with pre-diabetes. 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12163/57042/57042.pdf>.
8. 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.e2.
9. Thomas GN, Jiang CQ, Taheri S, Xiao ZH, Tomlinson B, Cheung BM, et al. A systematic review of lifestyle modification and glucose intolerance in the prevention of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. United Arab Emirates2010. p. 378-87.
10. 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.
11. Johnson M, Jones R, Freeman C, Woods HB, Gillett M, Goyder E, et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med*. 2013;30(1):3-15. Epub 2012/09/25.
12. Baker MK, Simpson K, Lloyd B, Bauman AE, Singh MA. Behavioral strategies in diabetes prevention programs: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;91(1):1-12. Epub 2010/07/27.