Prevención de DM: un enfoque basado en la evidencia

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Situación #1

- Paciente masculino de 50 años, con IMC en 32 kg/m2, referido con diagnóstico de síndrome metabólico
- Glicemia ayunas 92 mg/dl, Hba1c 5.5%
- Quiénes le iniciarían terapia farmacológica?

EndoDrChen.com

Situación #2

- Paciente masculino de 50 años, con IMC en 32 kg/m2, referido con diagnóstico de prediabetes
- Glicemia ayunas 117 mg/dl, Hba1c 5.9%
- Quiénes le iniciarían terapia farmacológica?

EndoDrChen.com

Situación #3

- Paciente masculino de 50 años, con IMC en 32 kg/m2, referido con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Glicemia ayunas 117 mg/dl, Hba1c 5.9%
- Quiénes le iniciarían terapia farmacológica?

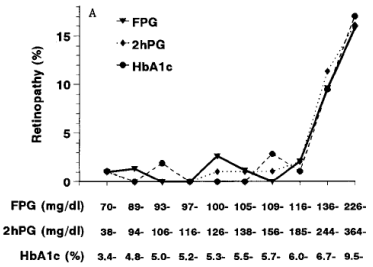
EndoDrChen.com

Agenda

- Estrategias para prevención de DM
- Quién se ha evaluado?
- Cuál es el impacto real?
- Resultados en puntos duros?
- Cómo implementar este aprendizaje?

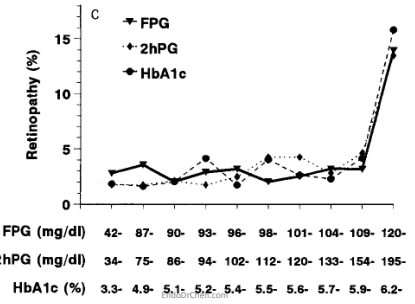
EndoDrChen.com

Indios PIMA



EndoDrChen.com

NHANES III

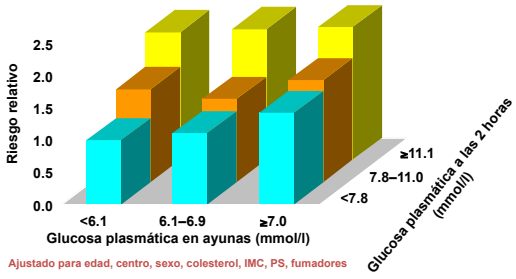


EndoDrChen.com

Study and reference	Method	Fasting plasma glucose*
Pima Indians (129)	ROC curves†	123 mg/dl (6.8 mmol/l)
Pima Indians (129)	Equal prevalence‡	120 mg/dl (6.7 mmol/l)
Several Pacific populations (134)	Equal prevalence‡	126 mg/dl (7.0 mmol/l)
NHANES III§	Equal prevalence‡	121 mg/dl (6.7 mmol/l)

EndoDrChen.com

Riesgo relativo de mortalidad por todas las causas en sujetos no conocidos como diabéticos (DECODE)

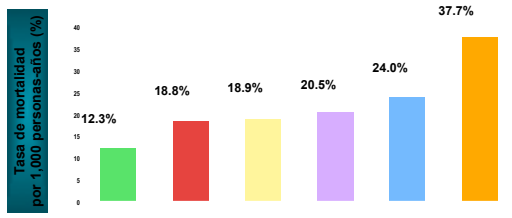


Ajustado para edad, centro, sexo, colesterol, IMC, PS, fumadores

Adaptado del Grupo de Estudio DECODE. Lancet 1999;354:617–621

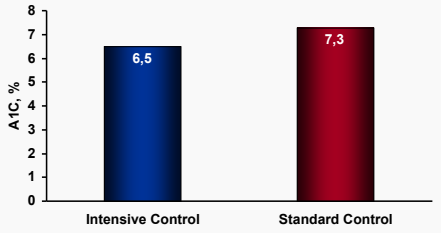
EndoDrChen.com

DECODE: tasa de mortalidad



The ADVANCE Trial: Effect on A1C Level

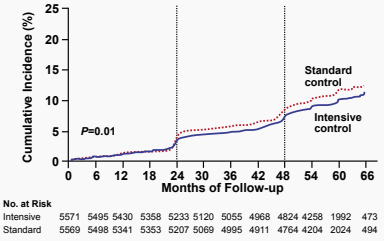
After 5 years of follow-up, mean A1C was lower in the intensive-control group than in the standard-control group



The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.

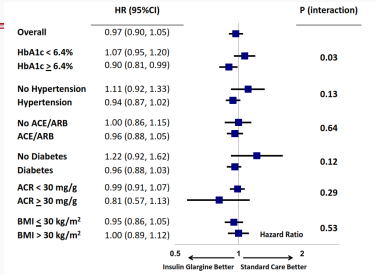
The ADVANCE Trial: Major Microvascular Events

Hazard ratio for intensive control vs standard control was 0.86 (95% CI: 0.77 to 0.97)



The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.

No difference in microvascular outcome in other subgroups



- Allocation to insulin glargine had no effect on the microvascular outcome in other subgroups

EndoDrChen.com

Por lo tanto…

- Cuál sería el objetivo en la prevención de diabetes?
- Prevenir complicaciones microvasculares?
- Prevenir complicaciones cardiovasculares?

EndoDrChen.com

Prevención de DM

Pros

- Un diagnóstico menos
- Menos seguimiento?
- Menos angustia para el paciente

Contras

- Cuál es el beneficio?
- Más seguimiento?
- Paciente puede no hacer cambios adicionales

EndoDrChen.com

Tratamos pacientes, no exámenes de laboratorio

EndoDrChen.com

CUÁLES SON LOS RESULTADOS EN PREVENCIÓN DE DM?

EndoDrChen.com

Estudios de prevención de DM

Estudio	Control	Fármaco	Estilos de vida
DPS Finlandés	23%	-	11%
DPP	11%	7.8%	4.8%
XENDOS	9%	6.2%	-
STOP-NIDDM	42%	32%	-
I-DPP (metformin)	55%	40.5%/39.5%	39.3%
I-DPP2 (pioglitazona)	31.6%	29.8%	-
ACT-NOW	7.6%	2.1%	-
CANOE	39%	14%	-
Da-Qing	90.3	-	77.4

EndoDrChen.com

Criterios de inclusión

- TODOS han incluido pacientes con intolerancia a carbohidratos y/o alteración de glicemia en ayunas
- Múltiles grupos étnicos
- Algunos con otros factores de riesgo
- No son estudios dirigidos a pacientes con síndrome metabólico y normoglicemia

EndoDrChen.com

PREVENCIÓN DM Y EVENTOS CV

EndoDrChen.com

STOP-NIDDM

Event	modified ITT population (n=1368)		All randomised patients (n=1429)	
	Acarbose	Placebo	Acarbose	Placebo
Myocardial infarction	1	12	2	12
Angina	5	12	6	4
Revascularisation procedures[a]	11	20	6	10
Cardiovascular death	1	2	?[b]	?[b]
Heart failure	0	2	?[b]	?[b]
Cerebrovascular event or stroke	2	4	?[b]	?[b]
Peripheral vascular disease	1	1	?[b]	?[b]
Coronary disorder	?[b]	?[b]	0	3
Hypertension	?[b]	?[b]	1	5
Arrhythmia	?[b]	?[b]	2	4
Any cardiovascular event	*15*	*32*	*33*	*39*

[a] All randomised patients ("safety population"): "cardiovascular surgery"
[b] Not stated

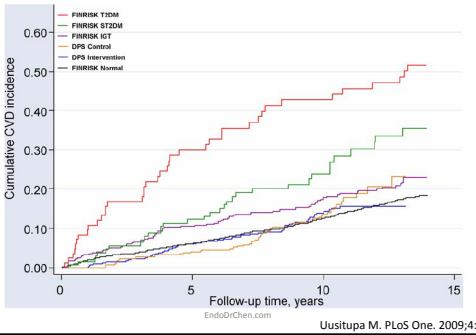
EndoDrChen.com

Kaiser T. Diabetologia. 2004;47:575

SEGUIMIENTO LARGO PLAZO Y EVENTOS CARDIOVASCULARES

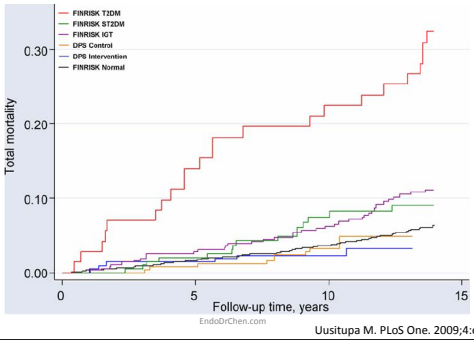
EndoDrChen.com

DPS Finlandés: puntos cardiovasculares



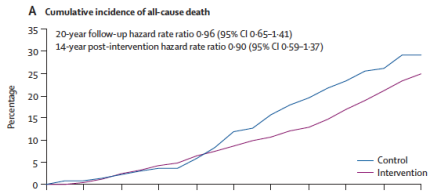
Uusitupa M. PLoS One. 2009;4:e5656

DPS Finlandés: mortalidad



Uusitupa M. PLoS One. 2009;4:e5656

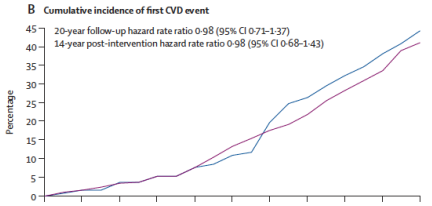
Da Qing 20 años: mortalidad total



EndoDrChen.com

Li G. Lancet. 2008;371:1783

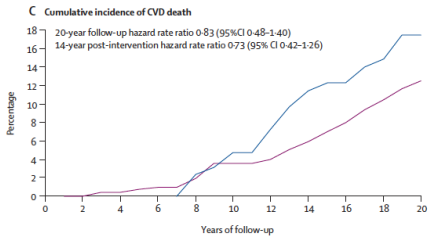
Da Qing 20 años: primer evento CV



EndoDrChen.com

Li G. Lancet. 2008;371:1783

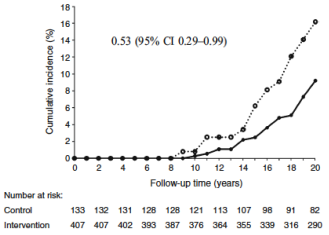
Da Qing 20 años: muerte cardiovascular



EndoDrChen.com

Li G. Lancet. 2008;371:1783

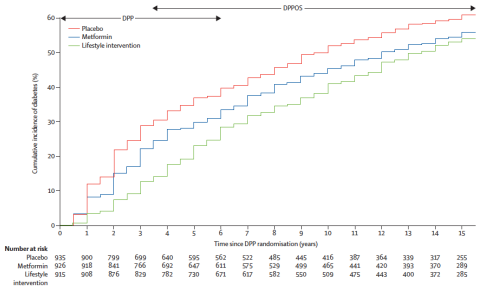
Da Qing: retinopatía



EndoDrChen.com

Gong Q. Diabetologia. 2011;54:300

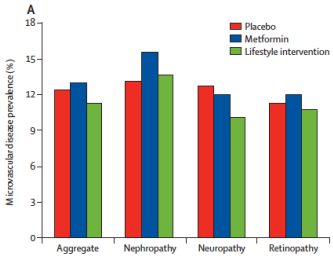
DPPOS: riesgo de desarrollar DM



EndoDrChen.com

DPP Research Group. Lancet Diab Endocrinol. 2015. Early online Sep 14.

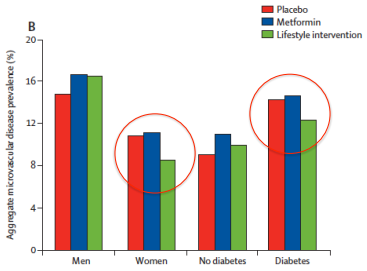
DPPOS



EndoDrChen.com

DPP Research Group. Lancet Diab Endocrinol. 2015. Early online Sep 14.

DPPOS



EndoDrChen.com

DPP Research Group. Lancet Diab Endocrinol. 2015. Early online Sep 14.

PREVENCIÓN DM Y RIESGO CV: ESTUDIOS PROSPECTIVOS

EndoDrChen.com

DREAM

The *DREAM* Trial

Aims:	Does ramipril 15 mg/d prevent diabetes?
	Does rosiglitazone 8 mg/d prevent diabetes?
Design:	2 X 2 factorial, double-blind RCT
Sample:	Age 30+; IGT (FPG <7 & 2 hr 7.8-11) &/or IFG (FPG 6.1-6.9)
Pts:	5269 in 191 sites, 21 countries, & F/U 3 yrs
Outcome:	Incident DM (confirmed FPG ≥ 7 or 2 hr ≥ 11.1; or MD diagnosis) or death*

*because undiagnosed diabetes may be more frequent in those who die than in those who do not

EndoDrChen.com

DREAM

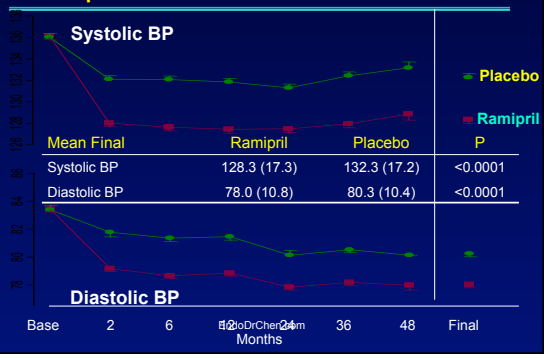
Rosiglitazone & Primary Outcome

	Rosi N=2635	Placebo N=2634	HR (95% CI)	P
Primary Composite	306 (11.6)	686 (26.0)	0.40 (0.35-0.46)	<0.0001
Diabetes	280 (10.6)	658 (25.0)	0.38 (0.33-0.44)	<0.0001
Dx by FPG/OGTT	231 (8.8)	555 (21.1)	0.38 (0.33-0.44)	<0.0001
MD Diagnosed	49 (1.9)	103 (3.9)	0.47 (0.33-0.66)	<0.0001
Death	30 (1.1)	33 (1.3)	0.91 (0.55-1.49)	0.70

EndoDrChen.com

DREAM

Ramipril's Effect on Blood Pressure



Mean Final	Ramipril	Placebo	P
Systolic BP	128.3 (17.3)	132.3 (17.2)	<0.0001
Diastolic BP	78.0 (10.8)	80.3 (10.4)	<0.0001

EndoDrChen.com

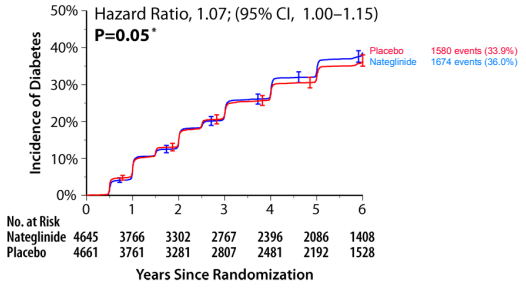
DREAM

Ramipril: Primary Outcome

	Ramipril N=2623	Placebo N=2646	HR (95% CI)	P
Primary Composite	**475 (18.1)**	**517 (19.5)**	**0.91 (0.81-1.03)**	**0.15**
Diabetes	449 (17.1)	489 (18.5)	0.91 (0.80-1.03)	0.15
Dx by FPG/OGTT	375 (14.3)	411 (15.5)	0.91 (0.79-1.04)	0.17
MD Diagnosed	74 (2.8)	78 (3.0)	0.95 (0.69-1.30)	0.75
Death	31 (1.2)	32 (1.2)	0.98 (0.60-1.60)	0.93

EndoDrChen.com

Incidence of Diabetes

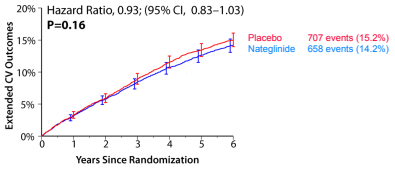


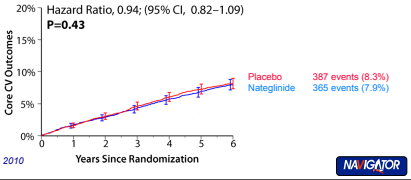
*Not significant after adjustment for multiple testing

Holman RR et al, N Engl J Med, 2010

NAVIGATOR

Extended and Core CV Outcomes

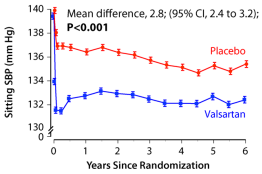


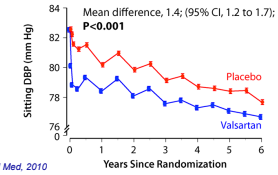


Holman RR et al, N Engl J Med, 2010

NAVIGATOR

Valsartan Significantly Reduced Mean Sitting BP

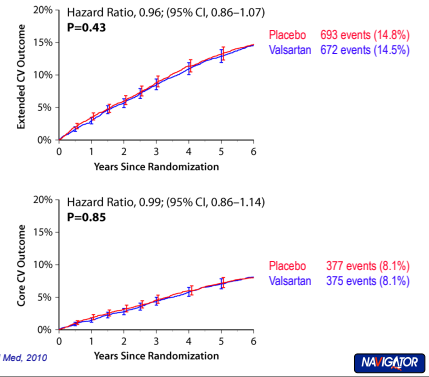




McMurray JJ et al, N Engl J Med, 2010

NAVIGATOR

Extended and Core CV Outcomes



McMurray JJ et al, N Engl J Med, 2010

NAVIGATOR

MODIFICACION DE ESTILOS DE VIDA

EndoDrChen.com

Modificación de estilos de vida

- Qué estrato socioeconómico desarrolla más DM?
- Limitaciones en espacio físico
- Limitaciones en seguridad personal
- Alimentos frescos son más caros y la comida chatarra o carbohidratos tienden a ser más baratos
- Qué pasa con adultos mayores o los que están en cárceles o asilos?

EndoDrChen.com

Medidas implementadas

- DPS:
  - <30% consumo grasas
  - <10% ácidos grasos saturados
  - Fibra >15 g/1000 kcal
  - Perder 5% del peso corporal
  - Aumento de actividad física
- DPP
  - <25% grasas
  - <20% ácidos grasos saturados
  - Aumento de consumo de fibra
  - Perder 7% peso corporal
  - Aumento de actividad física

EndoDrChen.com

Comunicación

- Cómo transmitimos este mensaje?
- La mayoría de los médicos no entendemos estas recomendaciones dadas en los ensayos clínicos
- Debemos tratar de dar medidas sencillas adaptadas a nuestro medio:

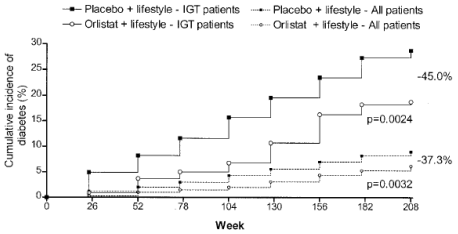
EndoDrChen.com

Mensajes sencillos

- Evitar exceso de carbohidratos
- Evitar azúcares refinados
- Jugos de frutas
- Reducir grasas o frituras
- Aumentar el consumo de frutas (2-3 porciones) y verduras frescas
- Adaptarlo al tipo de ejercicio que el paciente pueda hacer
  - Baile?

EndoDrChen.com

Por qué es importante estratificar?



EndoDrChen.com Torgerson JS. Diabetes Care. 2004;27:155

SE TRATA SÓLO DE PERDER PESO?

EndoDrChen.com

PREDIMED

- Hombres 55-80 años
- Mujeres 60-80 años
- DM ó 3 factores de riesgo:
  - Tabaquismo
  - HTA
  - LDL alto
  - HDL bajo
  - Sobrepeso u obesidad
  - Historia de enfermedad coronaria prematura

EndoDrChen.com Estruch R. N Engl J Med. 2013.

Mediterranean diet	
Recommended	
Olive oil*	≥4 tbsp/day
Tree nuts and peanuts†	≥3 servings/wk
Fresh fruits	≥3 servings/day
Vegetables	≥2 servings/day
Fish (especially fatty fish), seafood	≥3 servings/wk
Legumes	≥3 servings/wk
Sofrito‡	≥2 servings/wk
White meat	Instead of red meat
Wine with meals (optionally, only for habitual drinkers)	≥7 glasses/wk
Discouraged	
Soda drinks	<1 drink/day
Commercial bakery goods, sweets, and pastries§	<3 servings/wk
Spread fats	<1 serving/day
Red and processed meats	<1 serving/day

EndoDrChen.com

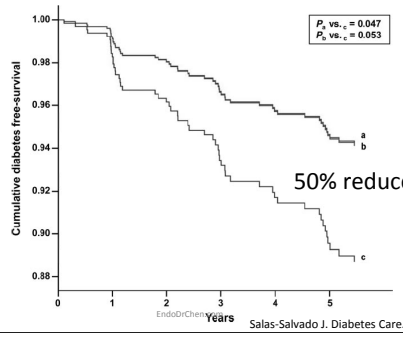
Estruch R. N Engl J Med. 2013.

Low-fat diet (control)	
Recommended	
Low-fat dairy products	≥3 servings/day
Bread, potatoes, pasta, rice	≥3 servings/day
Fresh fruits	≥3 servings/day
Vegetables	≥2 servings/wk
Lean fish and seafood	≥3 servings/wk
Discouraged	
Vegetable oils (including olive oil)	≤2 tbsp/day
Commercial bakery goods, sweets, and pastries§	≤1 serving/wk
Nuts and fried snacks	≤1 serving /wk
Red and processed fatty meats	≤1 serving/wk
Visible fat in meats and soups¶	Always remove
Fatty fish, seafood canned in oil	≤1 serving/wk
Spread fats	≤1 serving/wk
Sofrito‡	≤2 servings/wk

EndoDrChen.com

Estruch R. N Engl J Med. 2013.

Sobrevida libre de diabetes

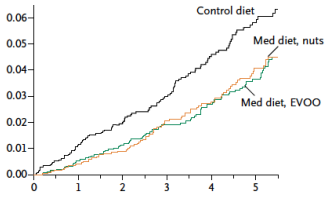


50% reducción!

EndoDrChen.com

Salas-Salvado J. Diabetes Care. 2011;34:14

Eventos cardiovasculares



EndoDrChen.com

Estruch R. N Engl J Med. 2013.

Impacto CV es independiente de DM

Subgroup	Combined Mediterranean Diets	Control Diet	Hazard Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
	no. of participants with primary end-point event/total no. of participants			
Sex				0.62
Male	107/2178	64/987	0.69 (0.51–0.94)	
Female	72/2819	45/1463	0.73 (0.50–1.07)	
Age				0.84
<70 yr	86/3272	47/1504	0.73 (0.52–1.05)	
≥70 yr	93/1725	62/946	0.71 (0.51–0.98)	
Diabetes				0.63
No	58/2572	40/1261	0.67 (0.45–1.01)	
Yes	121/2425	69/1189	0.71 (0.53–0.96)	

EndoDrChen.com

Estruch R. N Engl J Med. 2013.

QUÉ PODEMOS HACER?

EndoDrChen.com

Consideraciones

- Múltiples limitaciones para modificar estilos de vida
  - Seguridad ciudadana
  - Economía
  - Clima
- Ser más proactivos en la comunidad, involucrar ONGs, iglesia
- Representantes médicos ante políticos

EndoDrChen.com

Consideraciones

- Identificar pacientes de mayor riesgo en quienes el esfuerzo se puede traducir en un mayor rédito a menor plazo:
  - Múltiples factores de riesgo cardiovascular
  - Intolerancia a carbohidratos
  - Antecedente de diabetes gestacional

EndoDrChen.com

EndoDrChen.com

A pellizcos se mata un burro…

EndoDrChen.com

En la práctica

- No debemos confiar ciegamente en fármacos
- Debemos trabajar en la individualización de modificación de estilos de vida
- Seguir de cerca estos pacientes
- Promover pérdida de peso
- Dieta mediterránea?
- Optimizar el control de los otros factores de riesgo CV donde la intervención puede tener mayor impacto

EndoDrChen.com

Recomendaciones ADA metformin

- Puede ser considerado en:
  - Intolerancia carbohidratos, alteración glicemia en ayunas o Hba1c 5.7-6.4%
  - Especialmente en
    - IMC >35 kg/m2
    - Edad <60 años
    - Mujeres con antecedente DMG

EndoDrChen.com

American Diabetes Association. Diabetes Care. 2013;36:S11

Balance

Modificación de estilos de vida

- Más efectivo en algunos estudios
- Reducción de complicaciones microvasculares?
- Costo?
- Seguimiento?
- Efectos adversos?

Fármacos

- Igual de efectivo en algunos estudios
- Reducción de eventos cardiovasculares?
- Costo?
- Seguimiento?
- Efectos adversos?

EndoDrChen.com

Conclusiones

- Modificación de estilos de vida y fármacos no han mostrado de forma concluyente reducción de eventos cardiovasculares
- No hay motivo para pensar que vaya a haber reducción de eventos microvasculares
- No necesariamente requiere pérdida de peso para prevenir DM
- Dieta mediterránea puede prevenir DM y eventos cardiovasculares

EndoDrChen.com

Preguntas…

chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com