# Recorrido histórico por los grandes estudios en diabetes

Julio Sagredo.
CS Los Rosales. GdT diabetes SoMAMFyC.

# Para que nos sirven los grandes estudios en DM

- Para tomar decisiones en nuestra práctica clínica

# ¿QUE DEBEMOS SABER?

- Tipos de estudios, niveles de evidencia y causalidad
- Estudios en el diagnóstico y prevención de la DM
- Estudios en tratamiento de la DM y las complicaciones
- Estudios sobre los FRCV

# Tipos fundamentales de estudios

## Descriptivos:

- Prevalencia
- Incidencia
- Series de casos clínicos
- Estudios ecológicos

## Analíticos

- Obervacionales
  - Cohortes
  - Casos y controles
- De intervención o experimental
  - EC aleatorizado
  - EC no aleatorizado

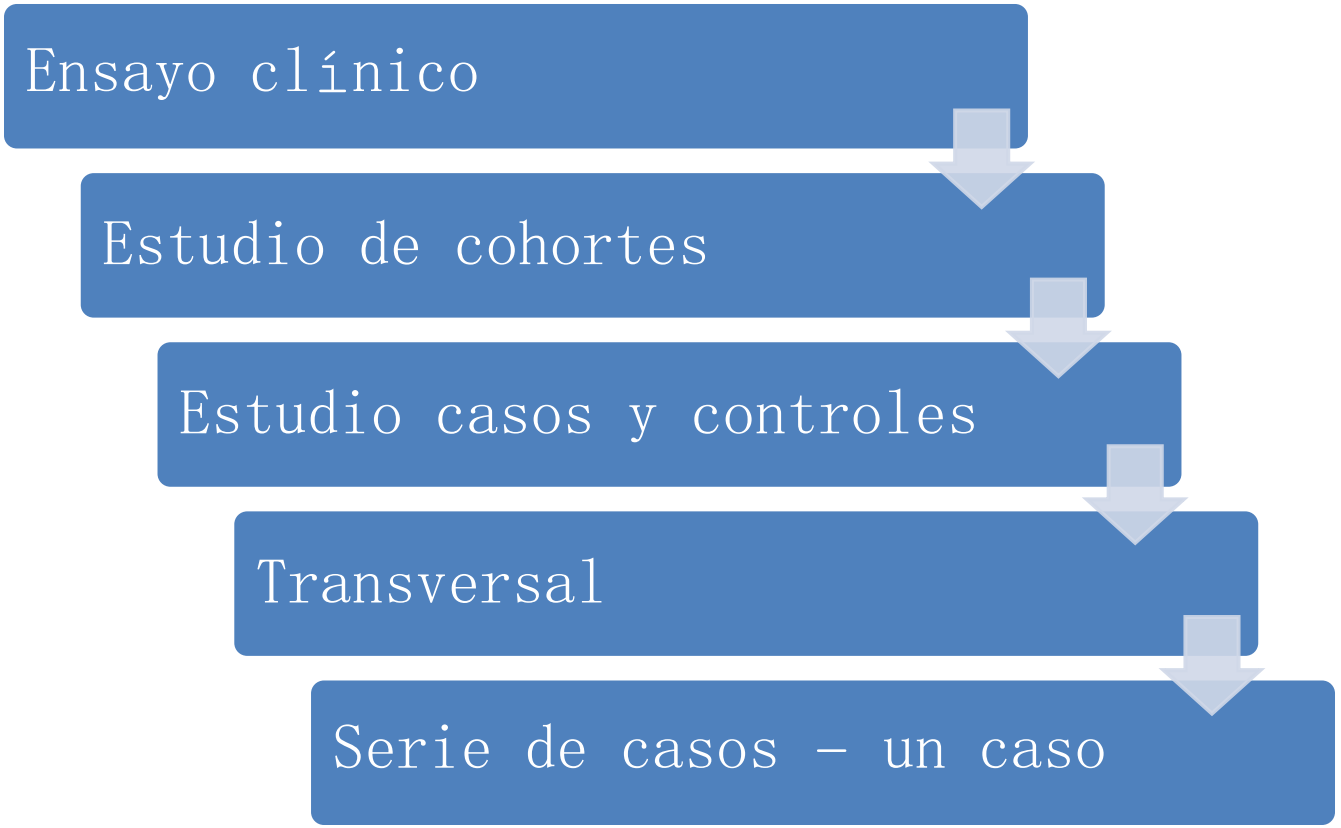
Revisiones sistemáticas y Meta- análisis

# Evidencia científica

| | TIPO DE ESTUDIESTUDIO |
|---|---|
| Ia | La evidencia proviene de meta análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados. |
| Ib | La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado. |
| IIa: | La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar. |
| IIb: | La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero cuyo efecto puede evaluarse. |
| III: | La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles. |
| IV: | La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o |

# Evidencia - Causalidad

- De mayor a menor evidencia científica : capacidad para demostrar causalidad



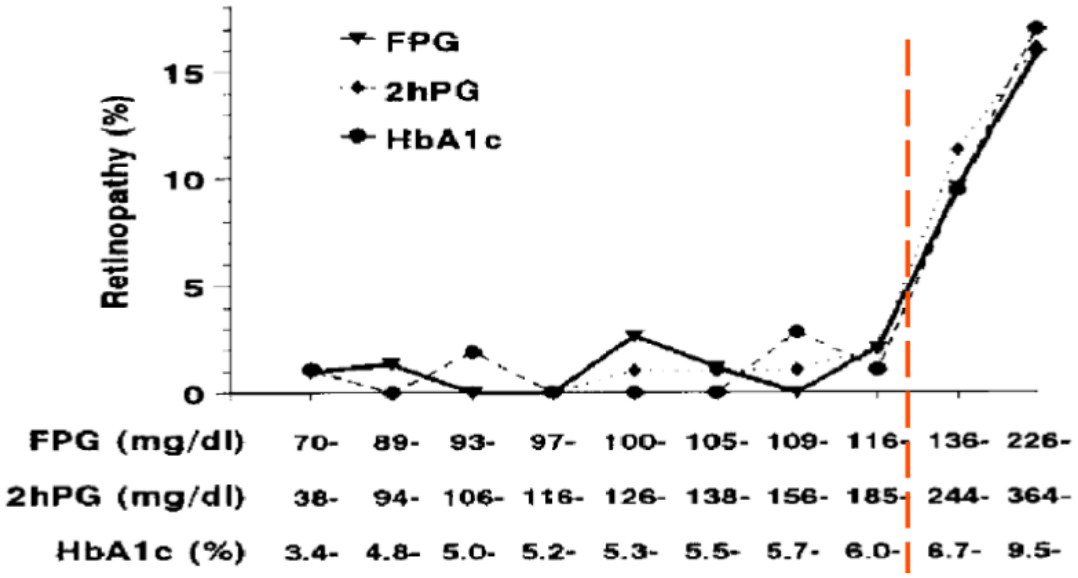
# Grado de recomendación

Según el grado de evidencia disponible podemos formular una recomendación

| Evidencia | Recomendación | |
|---|---|---|
| Ia, Ib | A | Los beneficios superan sustancialmente los riesgos potenciales |
| II | B | Los beneficios son mayores que los riesgos potenciales |
| III | C | Hay beneficios, pero el balance entre los beneficios y los riesgos son demasiado cercanos para hacer recomendaciones generales |
| IV | D | Los riesgos son mayores que los beneficios potenciales |

# Estudios en el Diagnóstico de DM

- Análisis de tres estudios observacionales que incluían alrededor de 19.000 pacientes




- El incremento de la prevalencia de las complicaciones microvasculares (retinopatía)se produce a partir de GB > 125 mg/dl, G2h del TTOG > 199 mg/dl o HbA1c > 6,5%

- International Expert Committee. Diabetes Care.2009;32:1327-34

# Estudios de Prevalencia de DM

di@bet.es

- Estudio di@bet.es
- 5.072 participantes de más de 18 años

| | Prevalencia | IC 95% |
|---|---|---|
| **Diabetes Mellitus (DM) total** | **13,8%** | **12,8-14,7%** |
| **DM conocida** | **7,8%** | **6,97- 8,59%** |
| **DM desconocida** | **6%** | **5,4-6,7%** |
| **Glucemia basal alterada (IFG)** | **3,4%** | **2,9-4%** |
| **Tolerancia anormal de glucosa (IGT)** | **9,2%** | **8,2-10,2%** |
| **IFG + IGT** | **2,2%** | **1,7-2,7%** |

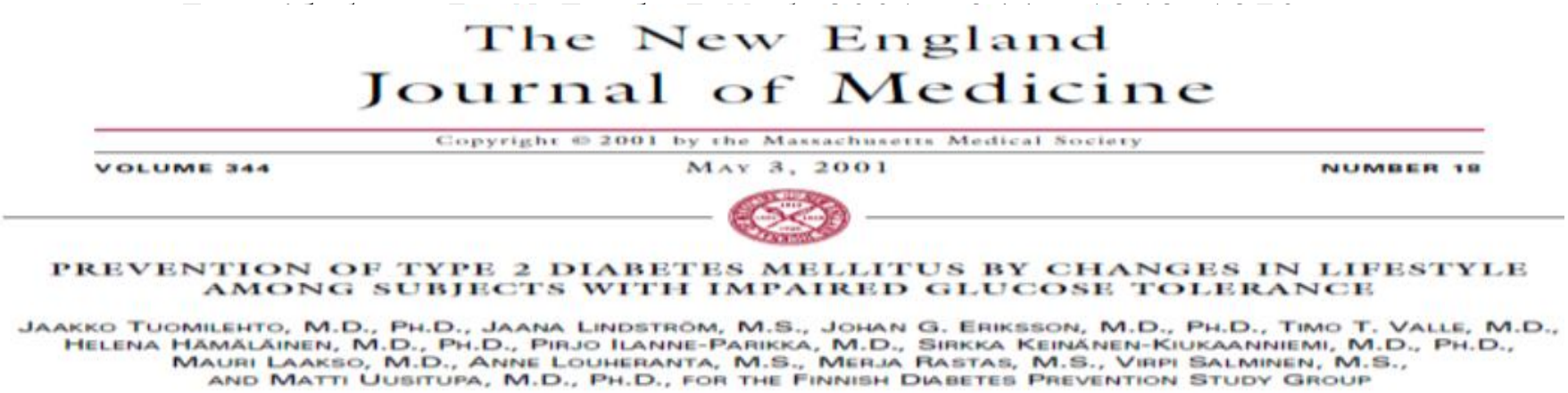
- Cerca del 30% de la población estudiada presenta trastornos del metabolismo de los carbo

ciberdem

- Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study, *Diabetologia* (2011)

# Estudios en prevención de DM

- Estudio DPS:  Finnish Diabetes Prevention Study Group



The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344 MAY 3, 2001 NUMBER 18

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BY CHANGES IN LIFESTYLE AMONG SUBJECTS WITH IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

JAAKKO TUOMILEHTO, M.D., PH.D., JAANA LINDSTRÖM, M.S., JOHAN G. ERIKSSON, M.D., PH.D., TIMO T. VALLE, M.D., HELENA HÄMÄLÄINEN, M.D., PH.D., PIRJO ILANNE-PARIKKA, M.D., SIRKKA KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, M.D., PH.D., MAURI LAAKSO, M.D., ANNE LOUHERANTA, M.S., MERJA RASTAS, M.S., VIRPI SALMINEN, M.S., AND MATTI UUSITUPA, M.D., PH.D., FOR THE FINNISH DIABETES PREVENTION STUDY GROUP

- Finlandia 2001 Ensayo clínico aleatorizado y parcialmente ciego
- Estudios similares con intervención en cambios en estilo de vida y / o fármacos : DPP,  StopNIDDM,

522 sujetos obesos con IGT (edad media=55a, IMC=31)

Grupo intervención Consejo sobre dieta y ejercicio individualizado (7 sesiones primer año y recuerdo trimestral)

Grupo control
- consejos dietéticos y ejercicio
-Visitas recuerdo anuales

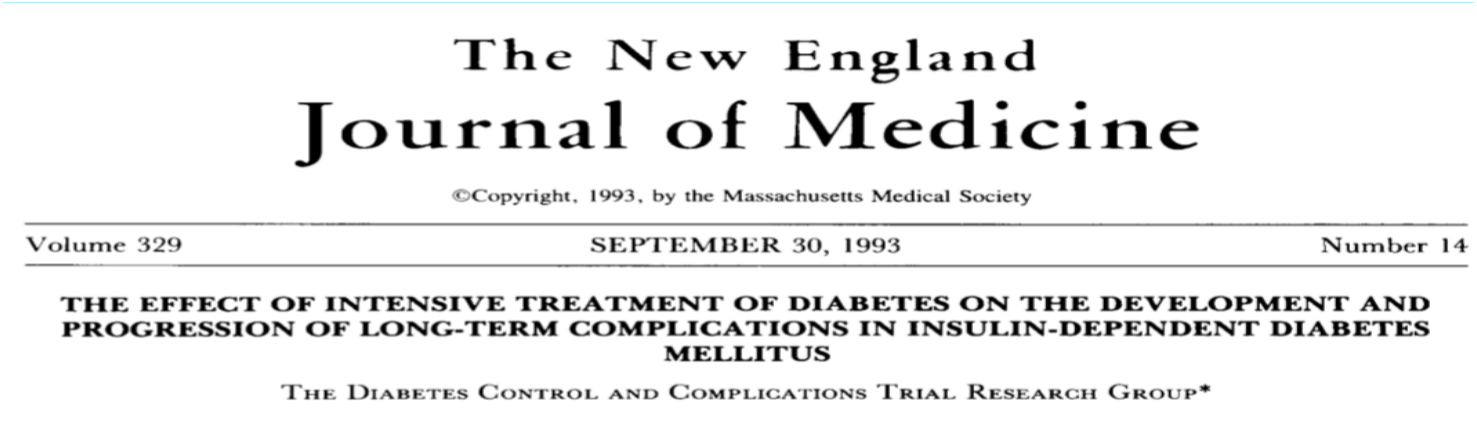
Objetivo:
-↓del 5% del peso
-↓del 30% de las grasas
↓del 10% grasas saturadas
-↑fibra (15g /1000 cal)
-Ejercicio moderado >30 minutos/día

- 3.2 años después ...
  - Grupo control: Incidencia DM2: 23%(17-29)
  - Grupo intervención: Incidencia DM2: 11% (6-15)
- NNT= 22 (o 5 en 5 años)

Los cambios en el estilo de vida reducen el riesgo de diabetes en 58%

# Estudios en tratamiento de la DM y las complicaciones

- DCCT / EDIC
  - Beneficios del control glucémico estricto en DM1
  - N=1441 DM1. Tto intensivo vs convencional.
  - Seguimiento: DCCT= 6,5 a. EDIC= 17 años



The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329 SEPTEMBER 30, 1993 Number 14

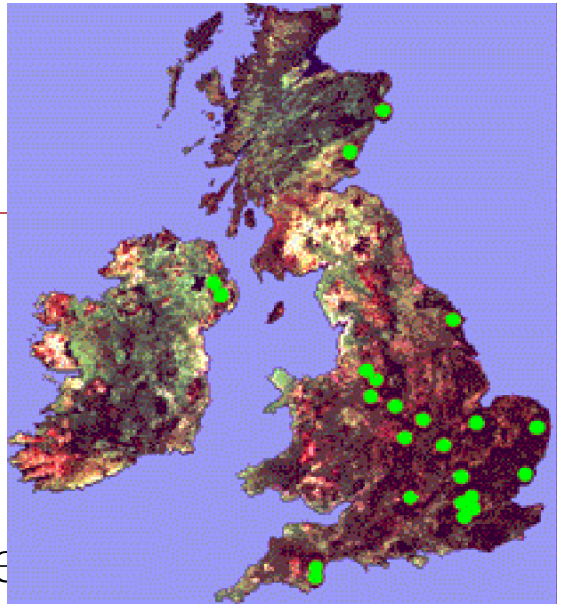
THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

  - Tto. Intensivo /tto convencional: reduce retinopatía 63%, nefropatía 54%, neuropatía 60% y Hb A1c de 9 a 7%

-DCCT/EDIC Study . NEJM. 2005: 353: 2643-2653

# UKPDS



- UKPDS (1977--1997)
  - Ensayo controlado (23 hospitales UK)
  - 5.102 pacientes DM2
- Objetivo: El control estricto de glucemia puede disminuir la presentación y progresión de las complicaciones micro y

THE LANCET

Search for | in All Fields | GO | Advance

Home | Journals | Content Collections | Multimedia | Conferences | Information for | Subm

The Lancet, Volume 352, Issue 9131, Pages 837 - 853, 12 September 1998
doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6 Cite or Link Using DOI

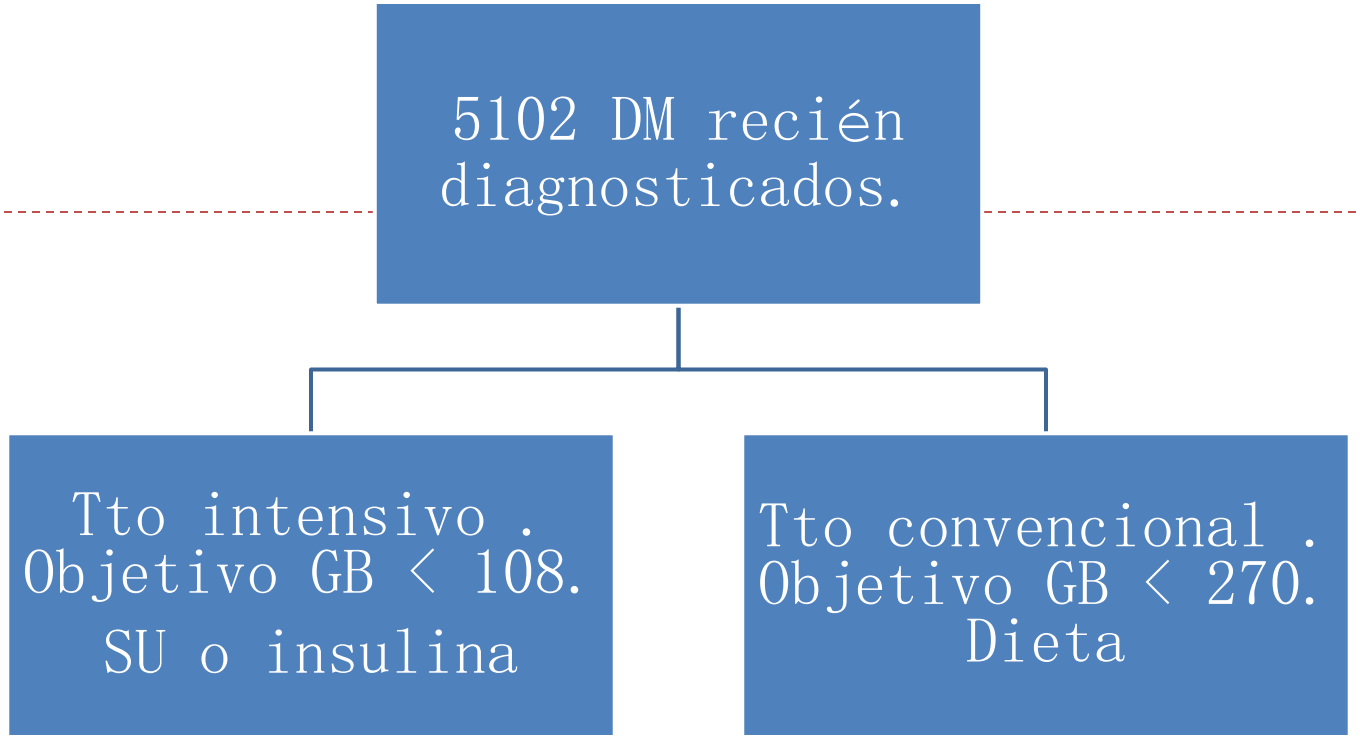
< Previous Article | Next Article >

Copyright © 1998 Elsevier Ltd All rights reserved.

**Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)**

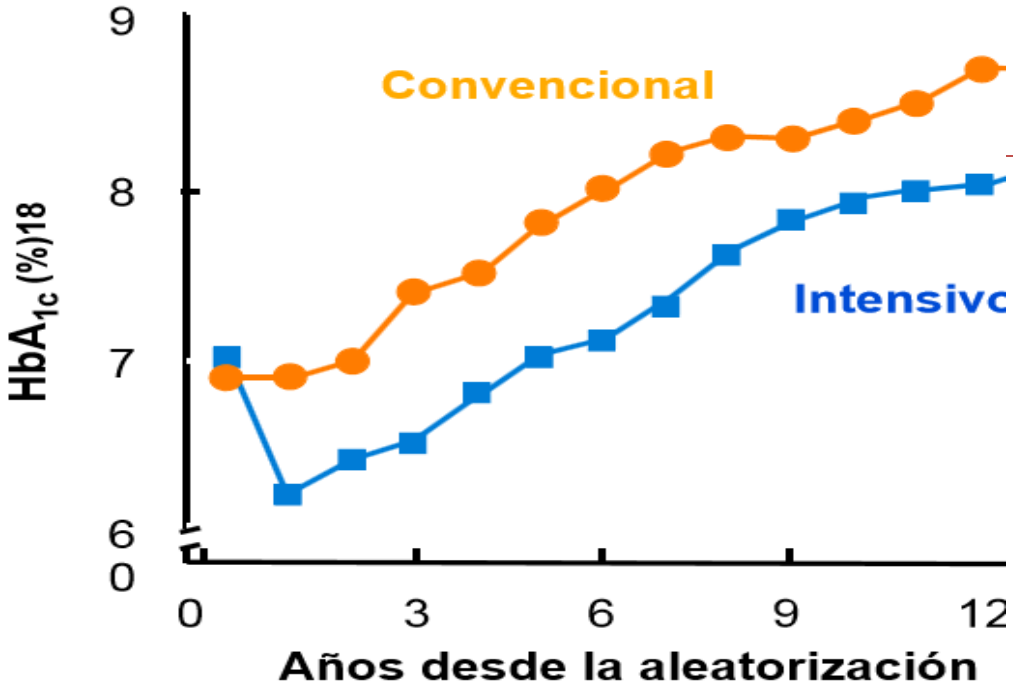
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group
Study organisation given at end of paper

- UKPDS Group. BMJ 1998; 317: 703-713. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 837-853




- 10 años después ...
  - 12% menos de riesgo para cualquier objetivo relacionado con DM.
  - 25% menos de complicaciones microvasculares
- NNT. 19,6 durante 10 años

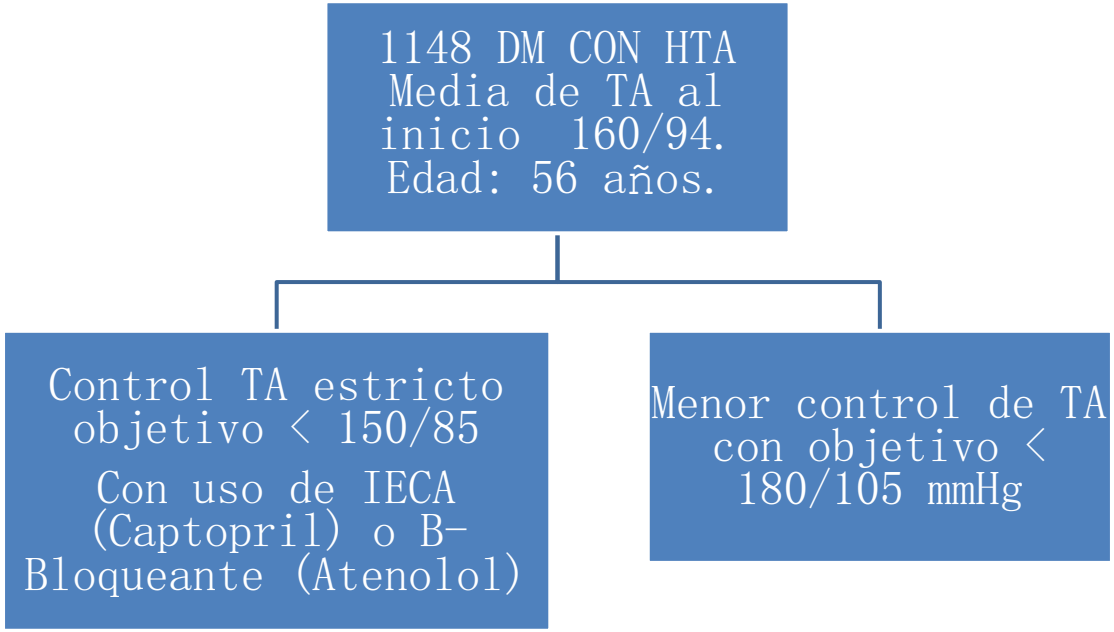
La reducción de la glucosa en sangre reduce la incidencia de complicaciones microvasculares en la diabetes tipo 2




- Reducción del
  - 12 % cualquier indicador diabetes (p=0,03)
  - 25 % indicadores microvasculares (p=0,01)
  - 16 % infarto de miocardio (p=0,05 24 %)
  - 24% extracción de catarata (p=0,05 21 %)
  - 21% retinopatía a 12 años (p=0,02 33 %)
  - 33% albuminuria a 12 años (p<0,001)

# UKPDS - 38

- ¿El control estricto de la PA puede reducir la morbimortalidad de los DM2?



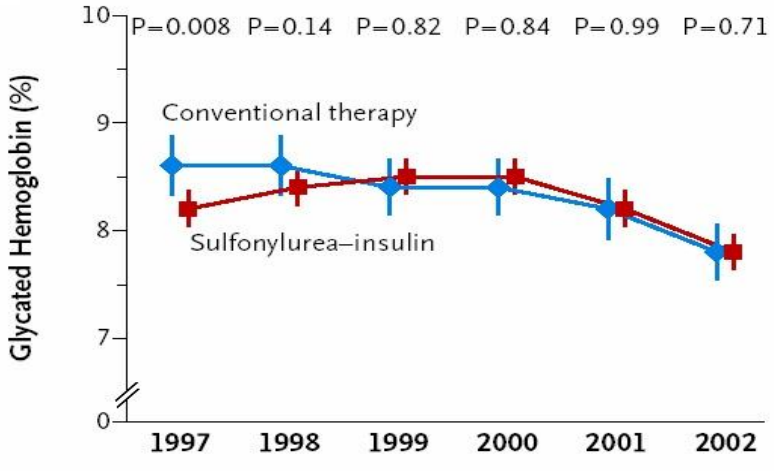

- Reducción del riesgo
  - Muerte asociada a DM: 32% p<0,05
  - ACV 44% p<0,05
  - Enf microvascular 37% p<0,01

El control estricto de la PA disminuye la morbimortalidad en los diabéticos

UKPDS 38. BMJ 1998;317:703–713

# UKPDS seguimiento 10 años (2007)

- Desde final estudio (1997) todos Tto intensivo con el mismo objetivo (HbA1c<7%)

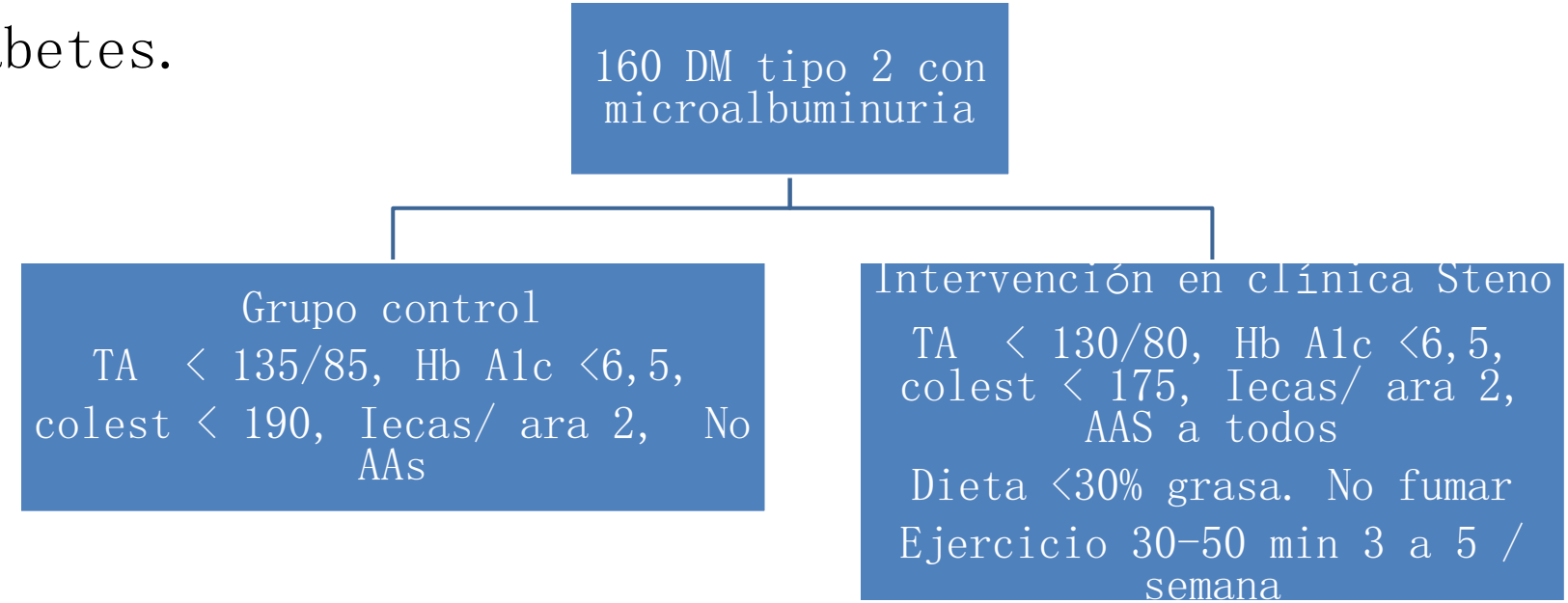



- Existe un "efecto legado" "memoria metabólica": un mejor control glucémico en los primeros años se traduce en menos complicaciones a largo plazo, aunque se consiga igualar las glucemias.

El control precoz de la glucemia, aún cuando no logre mantenerse en el tiempo, tendría efectos beneficiosos persistentes.

# Steno. Control global

- La intervención multifactorial en los DM2 con microalbuminuria reduce las complicaciones de la diabetes.

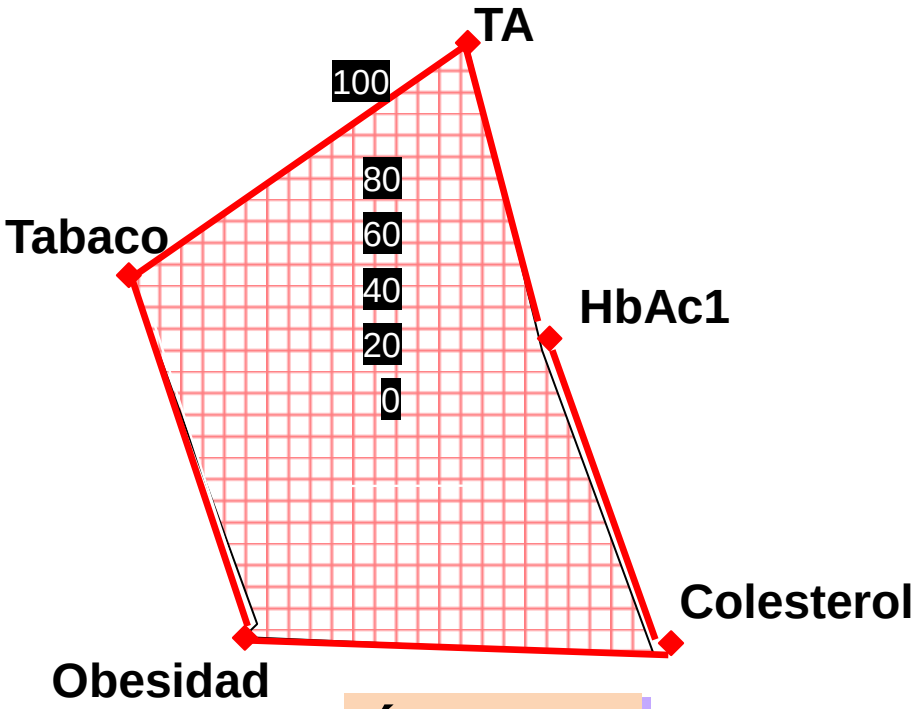



El tratamiento intensivo multifactorial reduce:
-enfermedad CV: 7.7% NNT 13 -nefropatia: 20% NNT 5
-retinopatia: 17% NNT 6 -neuropatia autonomica: 25% NNT 4

Gaede. Lancet 1999: 353: 617-622

# Reducción del RCV global en la DM2

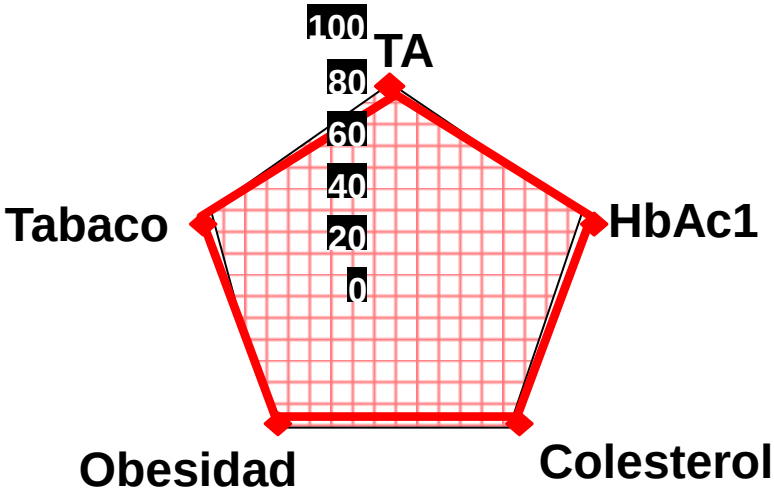
**Controlando mucho un FRCV (reducción al 25%)**




**Área**

>

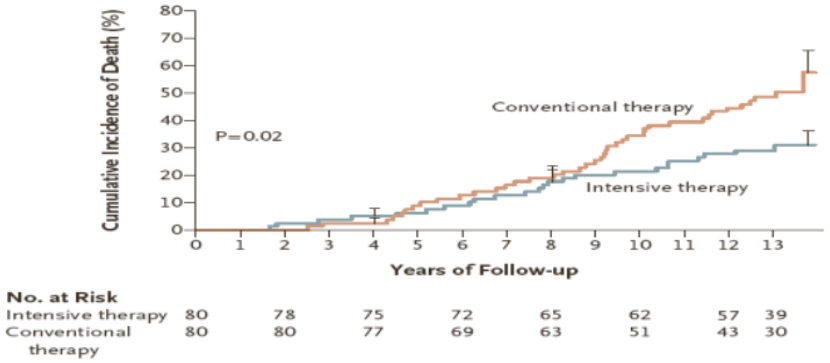
**Controlando un poco todos los FRCV (reducción al 75%)**

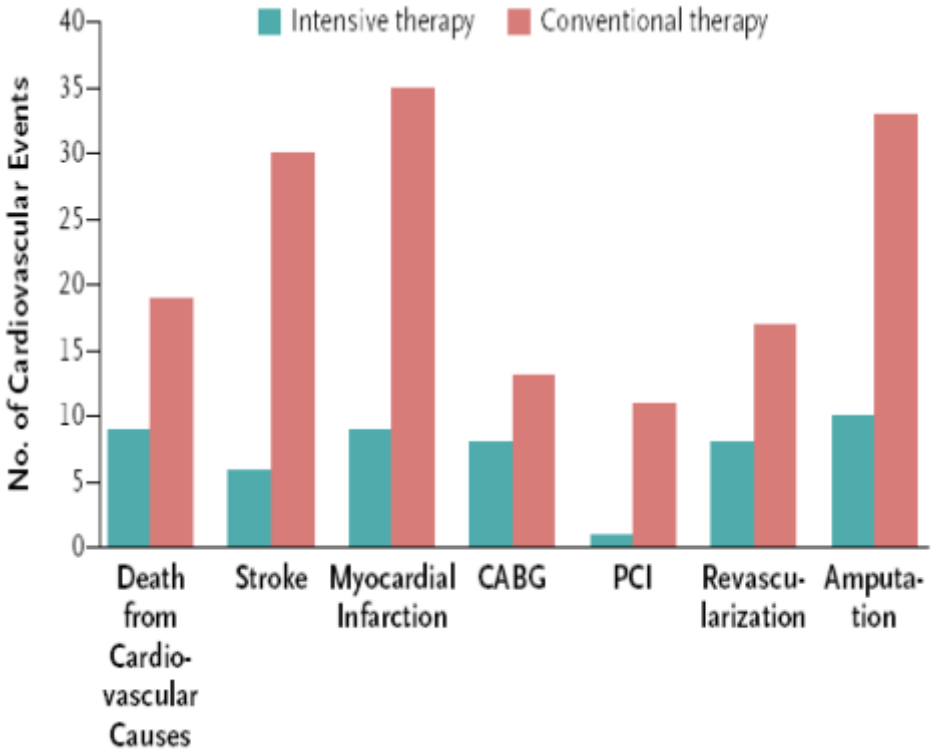



**Área**

# Estudio Steno-2

- Seguimiento a 13,5 año
  - Muerte RAR 20%
  - Eventos CV RAR 29%




Una intervención multifactorial intensiva sobre la diabetes tipo 2 con varios fármacos y técnicas de modificación de la conducta tienen **una eficacia mantenida** sobre las complicaciones vasculares y las tasas de mortalidad total y de muertes por enfermedades cardiovasculares.

- Gaede Gaede et al. N et al. N EnglEngl JJ MedMed 2008; 358:580 2008; 358:580--91 91]

# ACCORD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 12, 2008 VOL. 358 NO. 24

## Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*

Dm2 con enfermedad CV o factores de RCV. N= 10.251. Edad: 62,2 años. HbA1c 8,1%.

- Terapia intensiva con objetivo de Hba1c <6%
- Terapia estándar con objetivo HbA1c 7-7,9%

- Ancianos con elevado RCV y más de 10 años de DM
- Interrumpido por mayor número de muertes en grupo de intervención intensiva

Aumento de mortalidad total (22%) y CV (35%)

Reducción no significativa de ECV (10%) Reducción IAM no fatal 24%

Reducción ECV en pacientes sin ECV previa 22% o con HbA1c<8% 24%

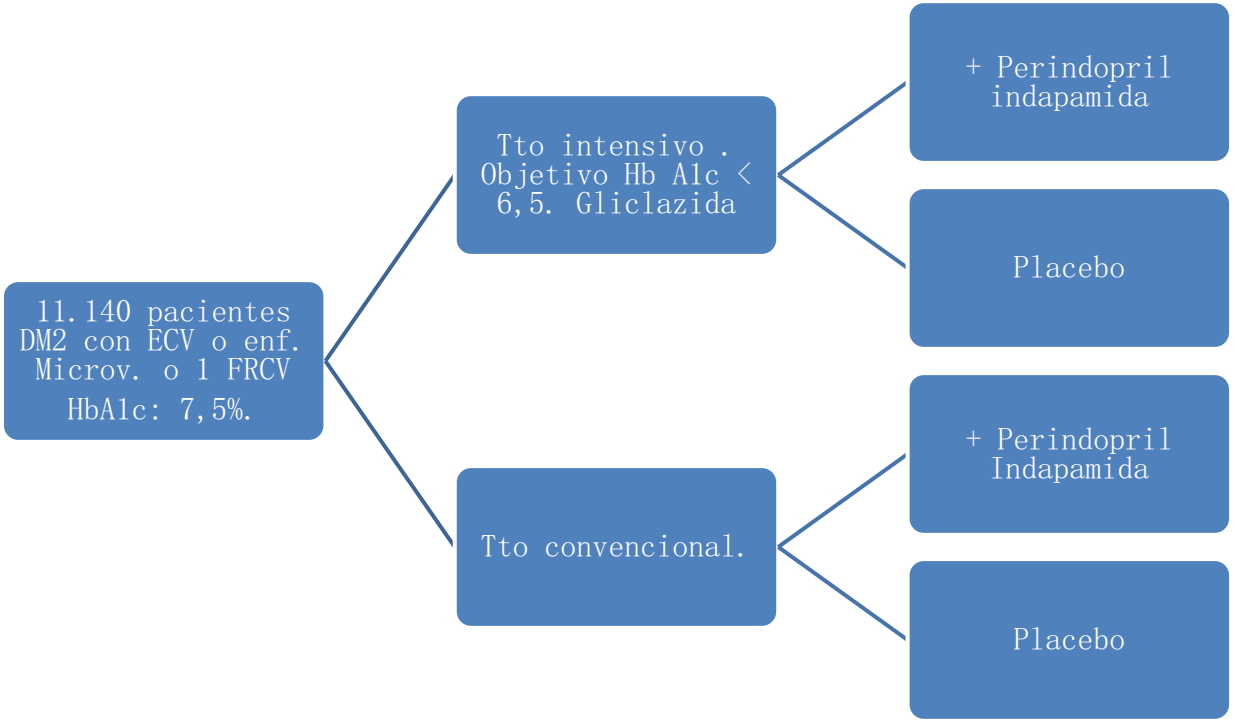
# ADVANCE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

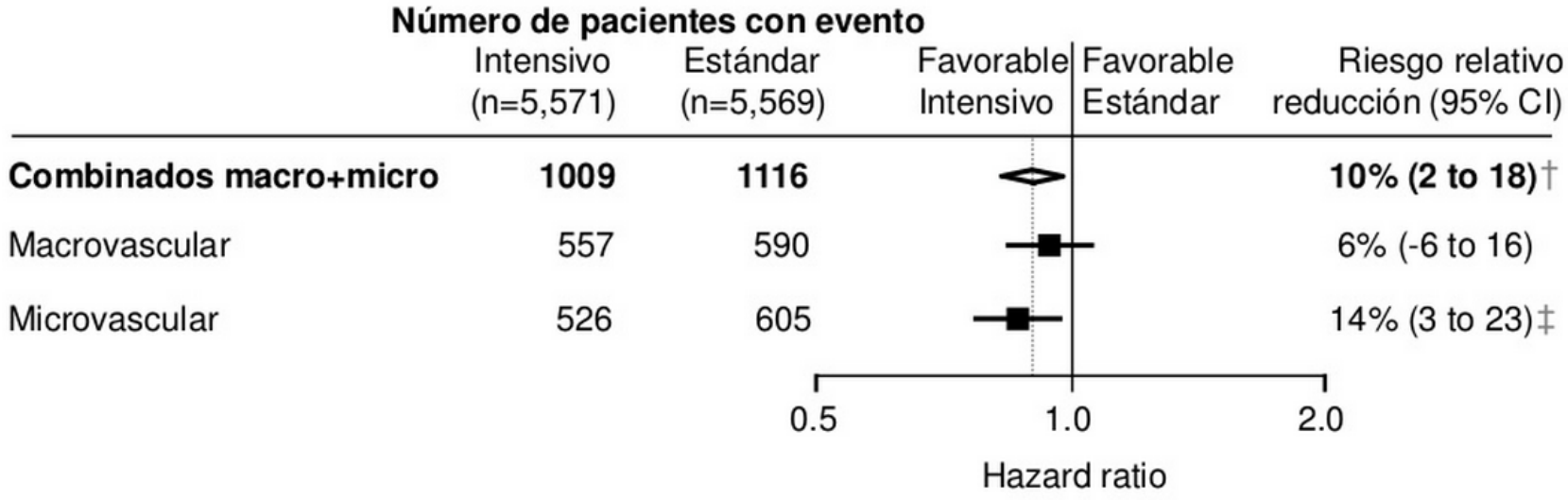
## Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group*




- Ancianos 66+/-6 años
- Estudio aleatorizado 2 brazos, 4 subgrupos.
- Seguimiento 4.5 años.

# Resultado de Advance




- Tras 5 años de seguimiento: Hb A1c era 6.5 en tto intensivo y de 7.3 en tto convencional
- Control intensivo reduce los eventos microvasculares y no significativamente los macrovasculares
- Mas hipoglucemias en intensivo HR: 1,86(1,42-2,40)

# VADT

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes

William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D., Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D., Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D., and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D., for the VADT Investigators*

1791 militares veteranos 60,4 años. HbA1c inicio: 9,4%.

- Tratamiento intensivo reducción de 1,5% de HbA1c
- Tratamiento standar

- Tras 5,4 años y una hba1c de 6,9% en grupo intensivo vs 8,4% en convencional

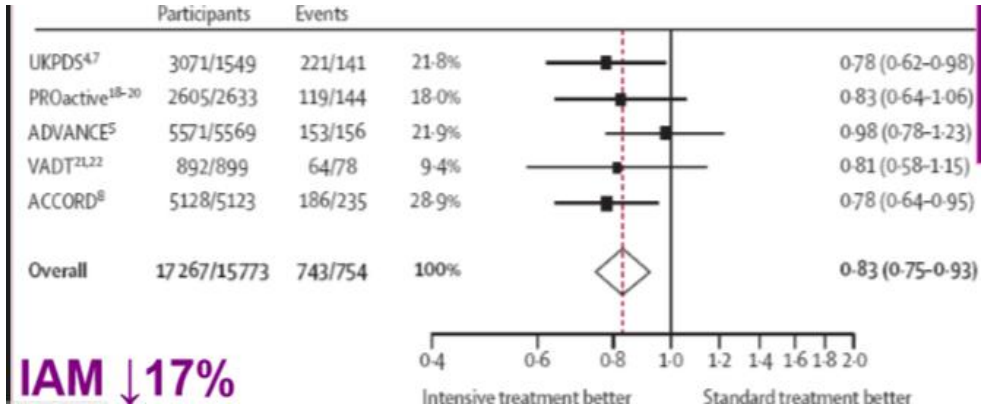
No hubo diferencias en eventos macrovasculares ni microvasculares entre ambos grupos y si más hipoglucemias en el grupo de tratamiento intensivo

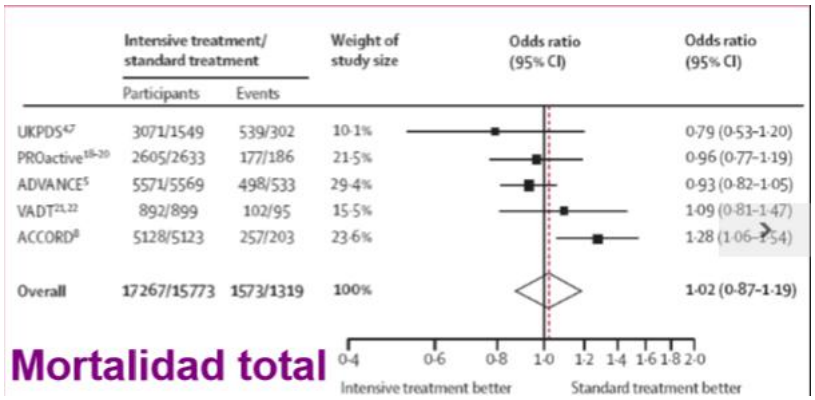
# Metaanálisis sobre control glucémico intensivo y eventos cardiovasculares

**Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials**

Kausik K Ray, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai*, Shanelle Wijesuriya*, Rupa Sivakumaran*, Sarah Nethercott*, David Preiss, Sebhat Erqou, Naveed Sattar

- 5 grandes estudios: UKPDS, PROACTIVE, ACCORD, ADVANCE, VADT 33.040 participantes




- El control intensivo: ↓IAM 17%, ↓Cardiop. Isquémica 15%,
  ↓AVC (ns) 7%
- Igual mortalidad total (HR: 1,02)

Ray KK et al Lancet 2009; 373:1765-72.

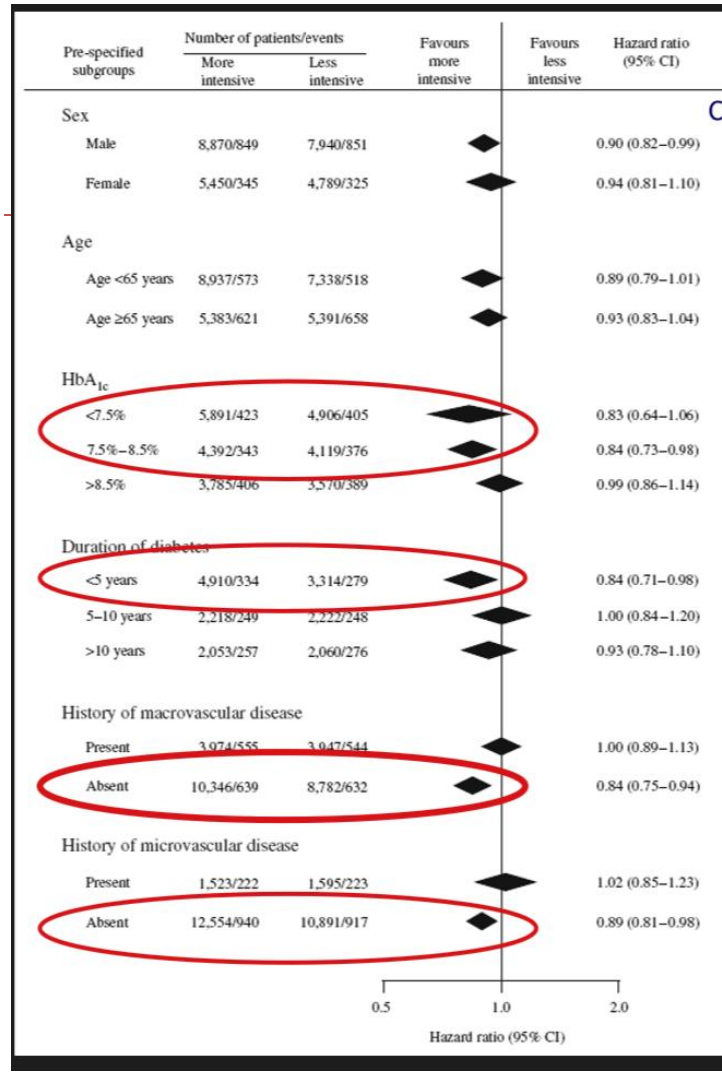
# Metaanálisis CONTROL

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-009-1470-0

META-ANALYSIS

**Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes**

F. M. Turnbull · C. Abraira · R. J. Anderson · R. P. Byington · J. P. Chalmers · W. C. Duckworth · G. W. Evans · H. C. Gerstein · R. R. Holman · T. E. Moritz · B. C. Neal · T. Ninomiya · A. A. Patel · S. K. Paul · F. Travert · M. Woodward




- 4 grandes estudios: UKPDS 33, ACCORD, ADVANCE, VADT.
- 27.049 participantes
- Beneficios del control intensivo en cuanto a eventos cardiovasculares

- Pacientes que se benefician de manera significativa: HbA1c basal inferior a 8,5% Duración de la DM2 menor de 5 años Pacientes sin complicaciones

Turnbull FM. Diabetologia. 2009 Aug 5.

# Control FRCV

- Estudio de Framingham
  - Estudio de cohortes iniciado en 1948 sobre la población de Framingham
  - Objetivo: evaluar la asociación entre distintos factores de riesgo (HTA, nivel colesterol, obesidad, tabaco, diabetes, …) con el desarrollo de enfermedad cardiovascular

Definió FRCV y permitió elaborar las primeras tablas

El RCV de los diabéticos es alto

- No se puede afirmar que en todos los casos sea igual que el de un paciente que ya ha sufrido un infarto de miocardio (Estudios de Kaffner / Evans).

Kannel WB, et al. Am Heart J 1990; 120:672-676

# ORIGIN

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia

The ORIGIN Trial Investigators*

12.537 Personas con ECV y GBA o IGT o DM2 reciente 63,5 años. BMI: 29,9

- Tratamiento con Insulina Glargina con el objetivo de obtener glucemia basal < 95 mg/dl
- Tratamiento standard
- Tratamiento con acidos grasos omega 3
- Placebo

TRAS 6,2 AÑOS DE SEGUIMIENTO NO EXISTEN DIFERENCIAS PARA EVENTOS CARDIOVASCULARES ENTRE TRATADOS CON GLARGINA VS STANDARD

# Conclusión , no olvidar que...

1. El diagnóstico de la DM se basa en puntos de corte de la glucemia y Hb A1c relacionados con complicaciones (ADA)
2. La prevalencia de Dm en España es del 13.8 % (di@bet.es)
3. La DM2 se puede prevenir con estilos de vida saludables (DPS)
4. Un buen control glucémico, tanto en el DM1 (DCCT/EDIC) como en el DM2 (UKPDS, ADVANCE) previene las complicaciones microvasculares.
5. El buen control glucémico previene el desarrollo de las complicaciones macrovasculares (postUKPDS) o solo en algunos casos (metaanálisis de UKPDS 33, ACCORD, ADVANCE, VADT)

# GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN