

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Análisis intermedio a los 4 años del estudio Look AHEAD: Grado de asociación entre un estilo de vida intensivo y remisión de diabetes tipo 2.

Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. JAMA. 2012 Dec 19;308(23):2489-2496.

Abreviaturas. CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EAD: educación y apoyo generales para la diabetes; Hb1Ac: hemoglobina glicosilada; IC: intervalo de confianza; IEV: intervención intensiva en los estilos de vida; IMC: índice de masa corporal. IQR: rango intercuartilar (entre el 25% y 75%).
NOTA: Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Algunos estudios sugieren que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en obesos puede resolverse sin tratamiento farmacológico ni quirúrgico. Se pregunta frecuentemente al médico qué hay de cierto y su respuesta es que, con cambios en los estilos de vida pueden normalizarse los niveles de glucemia.

Un grupo de consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2009 consideró: a) *remisión parcial* cuando la hiperglucemia está por debajo del nivel de diagnóstico de DM2; y b) *remisión completa* cuando hay un retorno a la normalidad de los niveles de glucosa sin fármacos hipoglucemiantes.

El estudio Look AHEAD es un ensayo clínico que estudia una intervención intensiva en los estilos de vida en diabéticos tipo 2 adultos, diseñado para valorar el efecto que tiene la pérdida de peso sin fármacos antiobesidad sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular en 11 años de seguimiento, lo cual ha permitido examinar simultáneamente el efecto de esta intervención sobre la progresión y control de la DM2.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO. Evaluar la asociación de una intervención intensiva de pérdida de peso a largo plazo con la frecuencia de remisión de DM2 a “prediabetes¹” o a normoglucemia.

Duración programada: No procede, porque se trata de un análisis intermedio anual hasta los primeros 4 años desde el comienzo, de un estudio que se programó para 11 años de seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Análisis intermedio a los 4 años del Look AHEAD, que compara la tasa de remisión de la diabetes entre los dos grupos de comparación midiendo las prevalencias, con un nivel de significación del 5%. Los investigadores también practican un análisis multivariante de variables independientes con cualquier forma de remisión para cada año de seguimiento.

Dado que esta variable no estaba pre-especificada en el protocolo del estudio, esos análisis son de carácter exploratorio.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Se reclutaron 5145 pacientes adultos de 45 a 76 años de edad con DM2 de 16 centros de Estados Unidos, de los cuales se incluyeron para la aleatorización a 4503 pacientes con IMC ≥ 25 kg/m² si no recibían insulina (y ≥ 27 kg/m² si recibían insulina).

¹ Utilizamos el término “prediabetes” descriptivamente tal y como aparece en el artículo original, por lo cual lo entrecomillamos.

2º Criterios de exclusión: HbA1c >11%, presión arterial >160 de sistólica o >100 mmHg de diastólica, triglicéridos plasmáticos >600 mg/dL. También se excluyeron si no eran capaces de realizar una prueba de ejercicio físico progresivo o completar 2 semanas de dieta y actividades de autocontrol.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Prevalencia de remisión parcial o completa de la DM2 a normoglucemia o “prediabetes” sin tratamiento con hipoglucemiantes.

A los efectos de este estudio, los investigadores consideraron: **a) DM**, a una Glucemia basal >126 mg/dL o tener una Hb1Ac > 6,5% o estar en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes; **b) Remisión parcial**, al paso de DM a “prediabetes”, refiriéndose a una Glucemia basal 110-126 mg/dL y una Hb1Ac 5,7-6,5% sin tomar ningún fármaco hipoglucemiante; y **c) Remisión completa**, a la total normalización de la Glucemia basal (Glucemia basal = 100 mg/dL y Hb1Ac = 5.7%) sin tomar ningún fármaco hipoglucemiante.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: En el estudio inicial sí, pero en este análisis no se mantienen los grupos iniciales, pues se eliminan del análisis los pacientes con Glucemia en ayunas <126 mg/dL y Hb1Ac <6,5%, así como los pacientes de los que se perdieron datos relevantes.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí (en el protocolo).

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Intervención intensiva en los estilos de vida (IEV), 2241 pacientes.

b) Grupo de control: Educación y apoyo general sobre diabetes (EAD), 2262 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, salvo la edad. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS: Edad 59,1 (DE 6,9) vs 58,5 (DE 6,7); Varones 41,5%; Peso 100,5 kg (DE 19); IMC 35,8 kg/m² (DE 5,8); Equivalente metabólico del ejercicio físico² 7,2 (DE 2). HIISTORIA CLÍNICA: Duración de la diabetes (mediana) 5 años (IQR 7); Hb1Ac 7,35% (DE 1,2); Glucemia ayunas 155 mg/dL (DE 45,5); MEDICACIÓN: Ningún antidiabético 7%; Antidiabéticos orales únicamente 73,4%; Cualquier insulina 19,2%; Enfermedad CV 14,2%; Antihipertensivos 75,5%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No y no. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** No lo indica para estas variables.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados:

² El equivalente metabólico de la tarea (MET), o simplemente equivalente metabólico, es una medida fisiológica que expresa el coste energético de las actividades físicas y se define como un ratio de tasa metabólica (y por lo tanto la tasa de consumo de energía) durante una actividad física específica frente a una tasa metabólica de referencia. Originalmente, 1 MET fue considerado como la tasa metabólica en reposo obtenida sentado en silencio. Los valores de MET oscilan desde 0,9 (para dormir), pasando por 3,6 (caminar 5,5 kg/h), pasando por 8 (jogging 8 km/hora), hasta 16 (correr 16 km/hora).

El grupo de intervención intensiva en los estilos de vida (IEV) recibió, en grupos e individualmente, asesoramiento semanal sobre los estilos de vida durante los 6 primeros meses, seguidos de 3 sesiones mensuales en los siguientes 6 meses, y a continuación, en los años 2, 3 y 4 hubo dos contactos mensuales de actualización. El objetivo era: a) disminuir la ingesta calórica total hasta un valor entre 1200 y 1800 kcal/día reduciendo el total del consumo de grasas saturadas (facilitando como ayuda alimentos líquidos dietéticos); y b) aumentar la actividad física a 175 minutos por semana. Una descripción más exhaustiva de la IEV se publicó en 2006³.

El grupo de educación y apoyo generales sobre diabetes (EAD) recibió asesoramiento y educación sanitaria sobre la dieta, la actividad física y apoyo social mediante 3 sesiones en grupos por año. Una descripción más exhaustiva de la EAD se publicó en 2011⁴.

Ambos grupos fueron atendidos por sus médicos, que eran independientes de los investigadores del Look AHEAD. Los individuos del grupo IEV que estaban tratándose con insulina u otros antidiabéticos debían hacerse análisis de glucemia para ajustar las dosis de fármaco con el fin de evitar episodios de hipoglucemia. No puede descartarse, por tanto, una mayor probabilidad a modificar la medicación en este grupo de intervención.

2º Tiempo de seguimiento: Se trata de un corte a los 4 años del comienzo, pero este estudio continuó hasta que se paró en septiembre de 2012, aproximadamente 11 años después del inicio, porque no se encontraron diferencias en los eventos cardiovasculares entre ambos grupos.

3º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas: De 5145 pacientes, se excluyeron 355 (6,9%), 194 del grupo IEV y 161 del grupo DSE por Glucemia <126mg/dL y Hb1Ac <6,5%, y además 287 (5,6%), 135 del grupo IEV y 152 del grupo DSE por falta de datos de seguimiento o porque se les realizó cirugía bariátrica.

4º ¿Se efectuó análisis por intención de tratar?: No.

C) RESULTADOS.

1º Variables de resultados en salud: En este análisis intermedio no se estudió ninguna.

2º Variables intermedias. Mostramos las tablas al final para ver los resultados con más nitidez y narramos los resultados en la DISCUSIÓN. En dichas tablas reflejamos la prevalencia de remisión a normoglucemia, la reducción del peso y el aumento de la capacidad física.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí.
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: No.
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí.
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? No, No. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: No.
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: No.
¿Se contabilizaron los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.

³ Wadden TA, West DS, Delahanty L, et al; Look AHEAD Research Group. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity* (Silver Spring). 2006;14(5):737-752.

⁴ Wesche-Thobaben JA. The development and description of the comparison group in the Look AHEAD trial. *Clin Trials*. 2011;8(3):320-329.

¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? **No.**
¿Cumplieron con no detenerlo antes de lo previsto? **No.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia BAJA. Este análisis no surge de un ensayo clínico propiamente, sino un análisis exploratorio a los 4 años del inicio.

B) CONFLICTOS DE INTERESES. Declaran los investigadores que no tienen. El National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) patrocinó el estudio.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) VARIABLES INTERMEDIAS EN UN CORTE A LOS 4 AÑOS DESDE EL INICIO.

A los 4 años, en las variables intermedias, como son la remisión total o parcial a normoglucemia, el descenso del peso y el aumento de la actividad física tuvieron mejores valores en el grupo IEV que en el grupo DSE.

La prevalencia de la **remisión parcial o completa a normoglucemia** fue más frecuente en el grupo de IEV, que en el grupo DSE en los 4 años del estudio. Sin embargo, la prevalencia absoluta fue baja, pues en el año primer año hubo 271/1852 (14,63%) remisiones en el grupo IEV frente a 80/1861 (4,3%) en el grupo DSE, y en el cuarto año hubo 63/1852 (3,4%) frente a 8/1861 (0,43%), NNT -34 (-49 a -26).

En el cuarto año el **descenso del peso** desde los 100,5 kg iniciales fue del -4,7% (-4,4% a -5,0%) en el grupo IEV frente a -0,8% (-0,5% a -1,1%) en el grupo DSE, con una diferencia del -3,9% (-3,5% a -4,4%) a favor del primero.

Y respecto al **cambio en la actividad física** desde el equivalente metabólico de 7,2 en el inicio, hubo un aumento del 4,9% (3,7% a 6,1%) en el grupo IEV frente a -1,5% (-0,3% a -2,8%) en el grupo DSE, con una diferencia del 6,4% (4,7% a 8,1%) a favor del primero.

B) RESULTADOS EN SALUD AL FINAL DEL ESTUDIO (a los 11 años).

El presente artículo se trata de un corte a los 4 años del comienzo, pero este estudio continuó hasta que se paró en septiembre de 2012, aproximadamente 11 años después del comienzo, porque no se encontraron diferencias en los eventos cardiovasculares entre ambos grupos⁵.

VI. CONCLUSIONES.

Para pacientes de 58,8 años (DE 6,8), con DM2 de 5 años de duración e IMC de 35,8 kg/m² (DE 5,8), sin fármacos antidiabéticos en un 7%, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este estudio, hacemos una **recomendación débil**⁶ **en contra** para la “intervención intensiva en los estilos de vida” frente a la “educación y apoyo generales sobre diabetes”.

Justificación:

⁵ La intervención fue parada prematuramente en el estudio financiado por el NIH (Institutos Nacionales de Salud) de pérdida de peso en diabéticos tipo 2 con sobrepeso y obesos tras no encontrar daños ni beneficios cardiovasculares. Disponible en URL: <http://www.nih.gov/news/health/oct2012/niddk-19.htm>

⁶ Una **recomendación débil en contra** significa que el panel estima que los beneficios no justifican los riesgos añadidos, inconvenientes y costes. En esta situación una mayoría de pacientes informados no querrían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No hubo diferencias en la morbimortalidad cardiovascular en los 11 años que duró el estudio, a pesar de mejores valores en variables intermedias (normogluceemia, peso y ejercicio físico) en los 4 primeros años.

B) INCONVENIENTES: La adaptación conductual para disminuir la ingesta calórica total hasta un valor entre 1200 y 1800 kcal/día reduciendo el total del consumo de grasas saturadas (facilitando como ayuda alimentos líquidos dietéticos).

C) COSTES: No disponemos de datos para comparar los costes de personal y dieta entre ambas intervenciones.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí, pues se trata de pacientes de 58,8 años (DE 6,8), con DM2 de 5 años de duración e IMC de 35,8 kg/m² (DE 5,8).

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Únicamente para algunos.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Únicamente para algunos, en función de sus valores y preferencias, pero no para la generalidad de los pacientes adecuadamente informados, toda vez que, a pesar de encontrar mejores valores a los 4 años en las variables intermedias (mejor normogluceemia, menor peso y más ejercicio físico), no se encontró diferencia a los 11 años en los eventos cardiovasculares, resultado en salud que es justamente el que se pretendía mejorar este ensayo clínico.

Pacientes de 58,8 años (DE 6.8), con DM2 de 5 años de duración e IMC de 35,8 kg/m² (DE 5,8), sin fármacos antidiabéticos en un 7%.						
Resultados de la prevalencia de remisión (parcial o completa) a normoglucemia.						
Análisis intermedio desde el año 1 al año 4 del estudio Look AHEAD.	Nº y %, Grupo IEV	Nº (%) Grupo EAD	Razón de Prevalencias (IC 95%)	Diferencia de Prevalencias (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Año 1	271/1852 (14,63%)	80/1861 (4,3%)	3,4 (2,68-4,33)	-10,33% (-12,18% a -8,46%)	-10 (-12 a -8)	100%
Año 2	148/1852 (7,99%)	29/1861 (1,56%)	5,13 (3,46-7,6)	-6,43% (-7,76% a -5,03%)	-16 (-20 a -13)	100%
Año 3	107/1852 (5,78%)	22/1861 (1,18%)	4,89 (3,1-7,7)	-4,6% (-5,74% a -3,37%)	-22 (-30 a -17)	100%
Año 4	63/1852 (3,4%)	8/1861 (0,43%)	7,91 (3,8-16,47)	-2,97% (-3,82% a -2,02%)	-34 (-49 a -26)	100%

Abreviaturas: EAD: educación y apoyo generales para la diabetes; IEV: intervención intensiva en los estilos de vida, NNT: Número Necesario a Tratar para evitar un evento; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Pacientes de 58,8 años (DE 6.8), con DM2 de 5 años de duración e IMC de 35,8 kg/m² (DE 5,8), sin fármacos antidiabéticos en un 7%.			
Cambios en el peso corporal y en la capacidad física desde el inicio.			
Análisis intermedio desde el año 1 al año 4 del estudio Look AHEAD.	Grupo IEV, n= 2.241	Grupo EAD; n = 2.262	Diferencia de medias (IC 95%)
% de reducción media del peso desde los 100,5 kg (DE 19) del inicio.			
En el año 1	-8,6% (-8,4% a -8,9%)	-0,7% (-0,4% a -0,9%)	-7,90% (-7,6% a - 8,3%)
En el año 4	-4,7% (-4,4% a -5,0%)	-0,8% (-0,5% a -1,1%)	-3,9% (-3,5% a -4,4%)
% de aumento de la capacidad para el ejercicio físico desde el Equivalente metabólico de 7,2 (DE 2) inicial.			
En el año 1	20,6% (19,5% a 21,8%)	5,3% (4,1% a 6,4%)	15,4% (13,7% a 17,0%)
En el año 4	4,9% (3,7% a 6,1%)	-1,5% (-0,3% a -2,8%)	6,4% (4,7% a 8,1%)

Abreviaturas: EAD: educación y apoyo generales para la diabetes; IEV: intervención intensiva en los estilos de vida, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.