


# Uso de metformina para prevención primaria de diabetes mellitus en pacientes de bajo riesgo

Use of metformin for primary prevention of diabetes mellitus in low-risk patients

María Celia Iñurrategui<sup>a</sup>, Gabriel Esteban Villalón<sup>a</sup> 

## Resumen

Los autores de este artículo abordan la evidencia disponible sobre la prevención de diabetes tipo 2 mediante la indicación de metformina en pacientes sin alteraciones de la glucemia, a partir de una consulta de la práctica ambulatoria.

## Abstract

The authors of this article discuss the available evidence on the prevention of type 2 diabetes through the prescription of metformin to patients without glycaemic alterations, based on an outpatient practice consultation.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2, Metformina, Prevención de Enfermedades, Prevención Primaria. Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Metformin, Disease Prevention, Primary Prevention.

Iñurrategui MC, Villalón G. Uso de metformina para prevención primaria de diabetes mellitus en pacientes de bajo riesgo. Evid Actual Pract Ambul. 2021;24(2):e002072.

## Escenario clínico

Se presenta a la consulta con su médico de cabecera un paciente de 40 años sin antecedentes de relevancia. Al indagar el uso de medicación habitual el paciente menciona que toma regularmente metformina (500 mg cada 12 horas) la cual fue indicada por su médico anterior. Al preguntar por qué se lo habían prescrito, se mencionó que fue como prevención de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por tener el antecedente familiar de un abuelo con este problema. El paciente no presenta historial de sobrepeso o de glucemia alterada en ayunas (GAA).

## Pregunta que generó el caso

¿En pacientes adultos sin factores de riesgo para DM2, el uso de metformina, disminuye su incidencia y/o complicaciones?

## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed empleando los términos MeSH ((metformin[MeSH Terms]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms]) AND (primary prevention[MeSH Terms])). Se aplicaron filtros para restringir los resultados a metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas, publicados en los últimos diez años.

Adicionalmente se buscó en Trip empleando los términos "(adults)(metformin)(type 2 diabetes mellitus prevention)", restringiendo los resultados a artículos publicados a partir de 2015.

## Algunos aspectos de la diabetes tipo 2

La DM2 constituye la forma más prevalente de diabetes en la práctica ambulatoria, incluyendo tanto pacientes con insuficiencia en la secreción de insulina como aquellos con una falla en la respuesta periférica a la insulina secretada.

Entre las entidades asociadas a la DM2 se encuentran la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia, el sedentarismo y los antecedentes familiares de diabetes.

La GAA (valores de glucemia entre 100 y 125 mg/dl) es el parámetro que mejor predice la evolución a DM2; a mayor elevación de la glucemia, mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad. Los pacientes con prueba de tolerancia oral a la glucosa alterada (PTOG, glucemia entre 141 y 199 mg/dL medida dos horas después de recibir una ingesta oral de 75 g de azúcar) pueden evolucionar hacia DM2 o no hacerlo. Esta progresión varía entre 11 % a los cinco años y 21 % a los diez años<sup>1</sup>.

## Resumen de la evidencia

Se seleccionaron dos estudios<sup>2,3</sup> derivados de un importante ensayo clínico controlado<sup>4</sup> que parecían responder a la pregunta que motivó este trabajo.

**Sussman JB, et al. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. BMJ. 2015;350:h454**

**Objetivo.** Determinar si algunos participantes de un programa de prevención de diabetes tenían más o menos probabilidades de beneficiarse con el uso de metformina o la modificación del estilo de vida.

**Diseño.** Análisis post hoc del Programa de Prevención de Diabetes, un ensayo clínico aleatorizado<sup>4</sup>.

**Métodos.** Se incluyeron 3.081 pacientes en el ámbito de atención ambulatoria sin DM2 pero con evidencia de alteración del metabolismo de la glucosa (glucemia en ayuna de 95 a 125mg/dL o PTOG a las dos horas de 140 a 199 mg/dL). Dichos participantes fueron aleatorizados a tres ramas de tratamiento: 1) cambios estándar en el estilo de vida + metformina 850 mg cada 12 horas (grupo metformina); 2) programa intensivo de cambios en el estilo de vida con 16 encuentros con un referente del caso (grupo cambios de estilo de vida intensificado); o 3) cambios estándar en el estilo de vida + placebo cada 12 horas (grupo placebo). Luego de construir un modelo de predicción de riesgo preintervención para desarrollar DM2 (que tomó como sustrato 17 factores de riesgo reconocidos de DM2), se separaron a los pacientes en cuartos de riesgo.

**Resultados.** De los 3.081 participantes incluidos, 655 (21 %) progresaron a DM2 en una mediana de 2,8 años de seguimiento. Los pacientes en el grupo metformina tuvieron una reducción considerable en la incidencia de DM2, pero este beneficio fue casi enteramente el resultado de aquellos con mayor riesgo de progresión a diabetes (cuarto más alto). Para el cuarto más bajo de riesgo, los pacientes tratados con metformina tenían un riesgo ligeramente mayor de desarrollar la enfermedad (9,6 %) que el brazo control (8,3 %) (hazard ratio [HR]1,07, intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,57 a 2,01). Incluso en el tercer cuarto los pacientes en la rama metformina tuvieron una reducción de riesgo absoluto de 4,7 % (número necesario a tratar [NNT] 22; HR 0,82, IC 95 % 0,57 a 1,18). Por su parte, aún en el grupo de pacientes

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. maria.inurrategui@hospitalitaliano.org.ar, gabriel.villalon@hospitalitaliano.org.ar





con bajo riesgo de desarrollar DM2, la rama de cambios de estilo de vida intensificados mostró una reducción del riesgo absoluto de 4,9% (NNT 20,4) mientras que en aquellos con alto riesgo, una reducción del 28,3% (NNT 3,5) sin variación significativa en el HR.

**Conclusiones.** En pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2 el tratamiento con metformina o las intervenciones en cambios del estilo de vida pueden prevenir su aparición. Los resultados de este estudio pueden utilizarse para disminuir el sobretreatmento y lograr que la prevención de DM2 sea más eficiente, efectiva y centrada en el paciente.

**Diabetes Prevention Program research group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program outcomes study. Diabetes Care 2019;42(4):601-8**

**Objetivo.** Examinar los efectos de la metformina en un programa de prevención de diabetes y los subgrupos más beneficiados con esta intervención en un seguimiento de 15 años.

**Métodos.** Luego de terminar el Programa de Prevención de Diabetes<sup>4</sup>, 86% de los miembros de la rama metformina y placebo continuaron el seguimiento abierto. Aquellos en la rama placebo suspendieron el tratamiento, mientras que aquellos en la rama metformina continuaron recibiendo 850 mg cada 12 horas. En caso de progresión a DM2 y hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7% se suspendió el tratamiento y se derivaba al paciente a su médico de cabecera para continuar el seguimiento.

**Resultados.** Se incluyeron 1.833 participantes en el seguimiento hasta el año 2013. Se identificaron subgrupos basados en sexo, raza, edad, índice de masa corporal, antecedente de diabetes gestacional y glucemia en ayunas (GA), glucemia a las dos horas de la PTOG y hemoglobina glicosilada.

Durante el seguimiento, utilizando GA o PTOG como método diagnóstico, el grupo en tratamiento con metformina tuvo una incidencia de desarrollo de DM2 17% menor que el grupo placebo (HR 0,83; IC 95% 0,73 a 0,93; diferencia de riesgo [DR] -1,25 casos/100 personas-año, IC 95% -2,01 a -0,49). Al utilizar hemoglobina glicosilada, la metformina se asoció con una reducción de riesgo de 36% (HR 0,64; IC 95% 0,55 a 0,75; DR -1,67 casos/100 personas-año; IC 95% -2,24 a -1,10).

Al analizar los efectos de la metformina en el desarrollo de DM2 en los 15 años de seguimiento según los diferentes subgrupos se observó, al usar GA o PTOG como prueba diagnóstica, mayor efecto en casos con mayor valor basal de GA o antecedente de diabetes gestacional. Al usar la hemoglobina glicosilada como diagnóstico también se observó mayor efecto en los casos con mayores valores de hemoglobina glicosilada al inicio del estudio.

**Conclusiones.** En el seguimiento por 15 años de los pacientes en el Programa de Prevención de Diabetes el uso de metformina redujo el desarrollo de DM2. Los subgrupos más beneficiados incluyen a los sujetos con mayores niveles de GA o hemoglobina glicosilada al inicio del seguimiento y a las mujeres con antecedente de diabetes gestacional.

### Discusión

La búsqueda bibliográfica realizada en este EOP no logró identificar estudios que evaluaran los efectos del tratamiento preventivo con metformina en pacientes con valores normales de GA (70 a 100 mg/dL). Por su parte, los dos estudios que se resumen evaluaron la efectividad del uso de metformina (comparada con cambios de estilo de vida o con placebo) en una población de adultos con GAA.

Un meta-análisis publicado más recientemente (en el cual el Programa de Prevención de Diabetes aportó el 48% de los participantes) concluyó resultados similares: pudo demostrar reducción significativa en la incidencia de DM2 entre metformina vs. cambios estándar de estilo de vida, pero no entre metformina vs. cambios de estilo de vida intensificados; mientras que no se pudieron demostrar otros beneficios<sup>5</sup>.

Las categorías de GAA y DM2 obedecen a criterios arbitrarios de diagnóstico<sup>6</sup>. Si asumiésemos una tendencia continua en cuanto al riesgo de desarrollo de complicaciones de la DM2, partiendo de valores normales de glucemia, pasando por criterios de GAA y llegando a definiciones de DM2 sin complicaciones, en función de los resultados aquí resumidos quizá podríamos asumir un rédito menor (o posiblemente nulo) del uso de metformina para los pacientes con valores normales de glucemia.

Más allá de que el planteo inicial de este EOP se refiere al uso de metformina para la prevención del desarrollo de DM2 o sus complicaciones en pacientes de bajo riesgo, resulta interesante discutir sobre la pertinencia de esta intervención en pacientes con riesgo aumentado, escenario más frecuente en la práctica cotidiana.

Un problema conceptual importante al momento de dilucidar si la metformina "previene" la aparición de DM2 es justamente que sea esta droga en la actualidad la primera línea de tratamiento farmacológico recomendada para esta entidad, cuyo efecto justamente incide sobre la reducción de la glucemia y por ende en la posibilidad de llegar al criterio diagnóstico de DM2<sup>6</sup>. Posiblemente su efecto más bien produzca un retraso en su diagnóstico<sup>7</sup>. Un desenlace más relevante en la concepción de estudios como el Programa de Prevención de Diabetes pudiera haber sido la evolución a un umbral más elevado de hemoglobina glicosilada, al requerimiento de más de una droga para alcanzar una determinada meta terapéutica, o, idealmente, a la disminución de complicaciones vinculadas con la DM2. Este último punto en particular no ha podido ser demostrado<sup>5</sup>.

Otro punto importante que compite contra el beneficio potencial de la metformina para el grupo de pacientes con riesgo incrementado de DM2 es el beneficio equiparable o incrementado de las medidas no farmacológicas, que naturalmente no se vinculan con los costos y/o efectos adversos relacionados al uso de la metformina y que podrían ser implementados aun sin necesidad de tener que formular un diagnóstico de GAA.

Si bien algunas organizaciones como la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus iniciales en inglés) recomiendan el tratamiento preventivo con metformina priorizando ciertos subgrupos de pacientes con GAA (menores de 60 años, índice de masa corporal mayor o igual a 35, antecedente de diabetes gestacional), otras ponen el acento en los cambios de hábitos de estilo de vida (Fuerza de Tareas Preventivas de los EE.UU.), o en la consideración del tratamiento con metformina cuando fallan las intervenciones no farmacológicas (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido, NICE por sus iniciales en inglés)<sup>8</sup>.

### Conclusiones y recomendaciones

El uso de metformina no está recomendado para la prevención de diabetes en pacientes sin criterios de GAA, mientras que su consideración en este subgrupo de mayor riesgo de progresión a DM2 debiera surgir de un proceso de toma de decisiones compartidas que confronte los beneficios potenciales contra la efectividad probada de otras intervenciones vinculadas con los cambios del estilo de vida.

Recibido el 20/10/2020 Aceptado el 17/03/2021  
y Publicado el 28/04/2021.

## Referencias

1. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires . Diabetes mellitus tipo 2. In: Kopitowski K, Carrete P, Barani M, et al., editors. *Medicina Familiar y Práctica Ambulatoria*. Buenos Aires: Panamericana; 2016. p. 2150.
2. Sussman JB, Kent DM, Nelson JP, et al. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. *BMJ*. 2015;350:h454. Available from: 10.1136/bmj.h454.
3. Diabetes Prevention Program research group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):601–608. Available from: 10.2337/dc18-1970.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Diabetes Prevention Program Research Group, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med*. 2002;346(6):393–403. Available from: 10.1056/NEJMoa012512.
5. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(12). Available from: 10.1002/14651858.CD008558.pub2.
6. Yudkin JS, Montori VM. The epidemic of pre-diabetes: the medicine and the politics. *BMJ*. 2014;349:g4485. Available from: 10.1136/bmj.g4485.
7. Brown SR. Should Adults with Prediabetes Be Prescribed Metformin to Prevent Diabetes Mellitus? No: Evidence Does Not Show Improvements in Patient-Oriented Outcomes. *Am Fam Physician*. 2019;100(3):136–138.
8. Robertson RP. Prevention of type 2 diabetes mellitus. In: Post TW, editor. *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2021.

