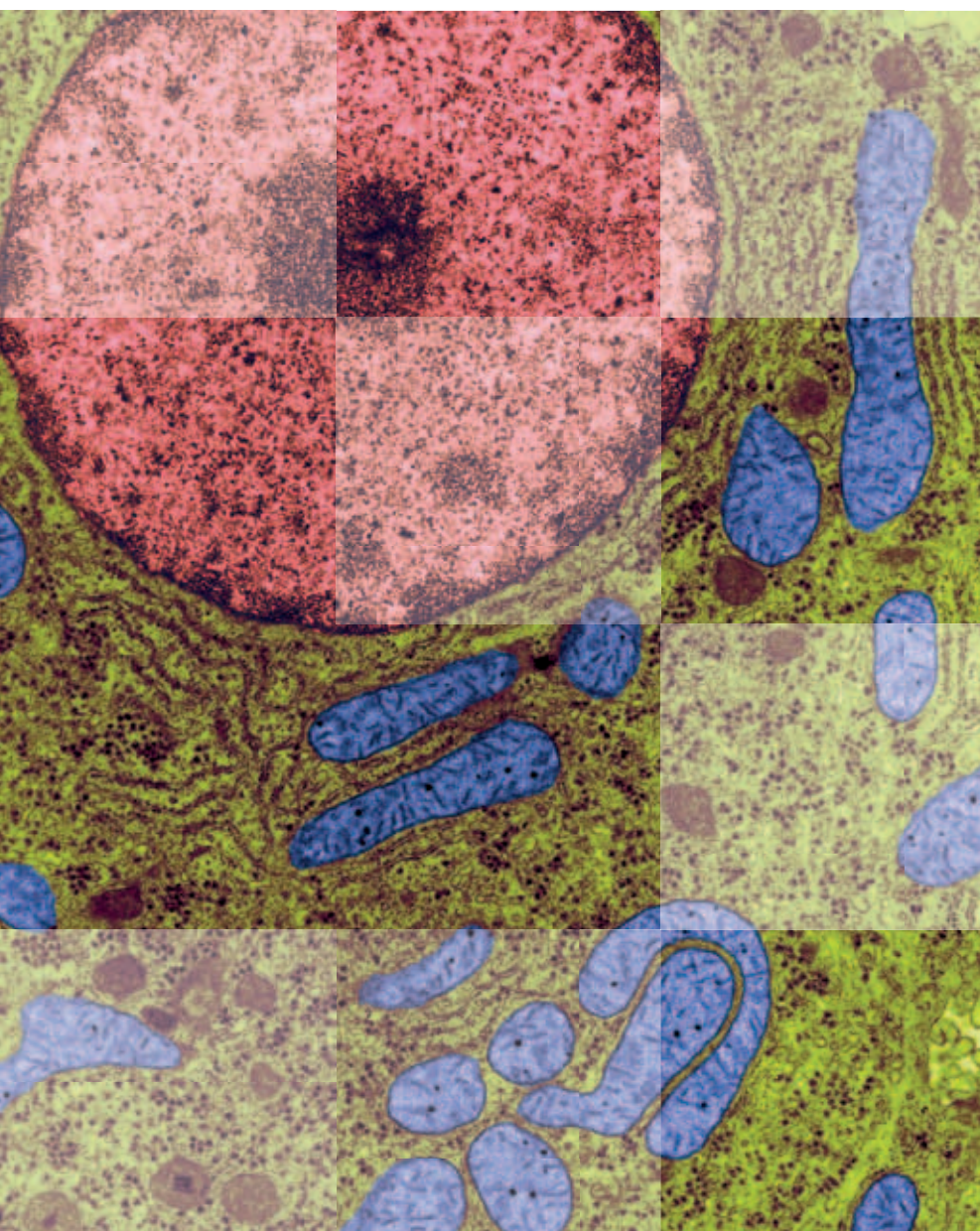


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Metformina en el siglo XXI (1)

Coordinadora:
Sara Artola Menéndez

Autores:
Sara Artola Menéndez
Carlos Ortega Millán
Juan Martínez Candela

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

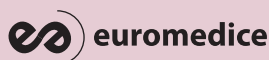


Directora:
Sara Artola Menéndez

Comité editorial:
José Manuel Millaruelo Trillo
Javier Díez Espino
Josep Franch Nadal
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-19959-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2012: De los autores.
© Copyright de la edición 2012: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada es hepatocito visto con micrografía electrónica. La metformina ejerce gran parte de sus acciones a través del hígado.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail redaccion@redgdaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

La metformina en el siglo XXI 2
Sara Artola Menéndez

**Metformina (primer escalón terapéutico):
titulación de la dosis** 3
Carlos Ortega Millán

Metformina en el tratamiento de la prediabetes 11
Juan Martínez Candela

La metformina en el siglo XXI

Sara Artola Menéndez

Internista. Centro de Salud María Jesús Hereza. Leganés (Madrid)

Las biguanidas constituyen un grupo de fármacos que derivan de la guanidina. La guanidina se encuentra en una leguminosa (*Galega officinalis*) que ya se utilizaba en la Europa medieval para el tratamiento de la diabetes. Los primeros compuestos derivados de la guanidina se desecharon a causa de su toxicidad gastrointestinal; a finales de los años cincuenta, se introducen tres derivados biguanídicos, los dos primeros (fenformina y butformina) se retiraron por el riesgo de acidosis láctica. La publicación del estudio UGDP (University Group Diabetes Program), en el que se encontró un aumento de la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con agentes orales frente a insulina, hizo que su uso fuera muy limitado durante los años setenta y ochenta. Fue la publicación del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) la que hizo resurgir la metformina en Europa, y aprobar su comercialización en Estados Unidos. En el estudio UKPDS, el tratamiento con metformina en 342 pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de inicio, redujo el riesgo de infarto de miocardio en un 39% y el de muertes relacionadas con DM en un 42%.

En la actualidad la metformina es reconocida por todas las guías como el fármaco de elección (patrón de oro) para el inicio del tratamiento de la DM2, bien desde el momento del diagnóstico o tras el fracaso de los estilos de vida para mantener el objetivo terapéutico de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en el 6,5 o 7%, según los diferentes consensos. Está indicada tanto en monoterapia como en terapia combinada y asociada a la insulina.

La metformina se absorbe de forma incompleta y lenta a partir del intestino delgado, no se metaboliza y se elimina por vía renal hasta un 90%, en el plazo de 12 horas. Los efectos antidiabéticos no están claramente definidos: disminuye la producción hepática de glucosa (por descenso de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis) y aumenta la captación de glucosa dependiente de insulina por tejidos periféricos y el hígado. Se ha demostrado que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, de forma que reduce los niveles

de ácidos grasos libres y su oxidación; esto, junto con cierto grado de anorexia y sabor metálico, podría justificar la pérdida de peso que acompaña al tratamiento con metformina. Otras acciones de la metformina mejoran el estado procoagulante que existe en la DM2: aumento de la actividad fibrinolítica, reducción de la sensibilidad a los agregantes plaquetarios y disminución de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1, dichos efectos podrían explicar la reducción del riesgo cardiovascular, independiente del control glucémico que se ha observado en algunos estudios tras tratamiento con metformina. Reduce la concentración plasmática de insulina, se ha descrito mejoría de los niveles de presión arterial. Puede ser útil en el tratamiento del ovario poliquístico, mejorando la menstruación y fertilidad. El hígado graso no alcohólico es la causa más frecuente de hepatopatía crónica: afecta a un 20% de la población occidental y puede alcanzar hasta el 70% en los sujetos con obesidad. Dado que el mecanismo de producción se basa en la resistencia a la insulina, la metformina podría ser en un futuro una opción terapéutica junto con el descenso de peso.

Uno de los aspectos fundamentales para mejorar la tolerancia digestiva a la metformina es la titulación de la dosis. La necesidad de abandono del tratamiento por náuseas, diarrea o flatulencia puede llegar a reducirse del 15-20% a menos del 5%, con una adecuada titulación de la dosis. El capítulo del **Dr. Carlos Ortega Millán** versará sobre cómo iniciar el tratamiento con metformina.

En el capítulo del **Dr. Juan Martínez Candela**, se expondrán las evidencias sobre el beneficio de la metformina en la prevención de la diabetes. Tanto los cambios de estilo de vida como algunos fármacos (metformina, acarbose, rosiglitazona, etc.) han demostrado eficacia en la reducción de la aparición de diabetes en los sujetos prediabéticos. Pero considerando el perfil de coste y seguridad, la metformina se sitúa como mejor opción terapéutica, aunque no se haya aprobado aún dicha indicación en España.

Metformina (primer escalón terapéutico): titulación de la dosis

Carlos Ortega Millán

Médico de familia. Unidad de Gestión Clínica de Pozoblanco. Córdoba

La metformina (MET) es el fármaco oral de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), reconocido en todas las recomendaciones y guías clínicas actuales más relevantes, que junto con los cambios de estilo de vida (alimentación y actividad física) representan en este momento el «triumvirato» que rige los destinos de la DM2 en toda su evolución, independientemente de que en etapas sucesivas aparezcan otros protagonistas en el escenario terapéutico.

Es un fármaco que forma, junto con la fenformina y la butformina, el grupo terapéutico de las biguanidas. Estas dos últimas se retiraron en la década de los setenta por su asociación con la acidosis láctica y el incremento de mortalidad cardíaca¹.

Las biguanidas (unión de dos moléculas de guanidina) se identificaron en la planta *Galega officinalis*, cuyos extractos se utilizaban en la Edad Media para la diabetes². La MET como tal, metabolito que aparece en la síntesis de N,N-dimetilguanidina (figura 1), surge en los textos científicos en

el año 1922 tras los trabajos de Emil Werner y James Bell, en los que descubrieron el poder antihiper glucemiante en conejos. En 1959 se la bautiza como un nuevo agente hipoglucemiante³. El resto de la historia de la MET (figura 2) hasta hace cuatro décadas aproximadamente estuvo eclipsado científicamente primero por la relevancia que supuso el descubrimiento de la insulina (Banting y Best, 1921) y posteriormente por el temor a la acidosis láctica, desvanecido a raíz del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en donde se demostró que conlleva mayores beneficios metabólicos y cardiovasculares que riesgos⁴. Estados Unidos, a través de la Food and Drug Administration (FDA), fue uno de los últimos países en aprobarla (1995) y tras 15 años de su utilización ocupa el noveno lugar de prescripción en el top 20 de EE. UU. en el año 2010⁵.

La MET pertenece al listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶.

MECANISMO DE ACCIÓN

La eficacia clínica de la MET requiere la presencia de insulina e implica varios efectos terapéuticos. De estos efectos, algunos están mediados a través de la acción a la insulina y otros no son directamente dependientes de la insulina.

El mecanismo exacto de los lugares de acción tanto molecular como bioquímica, y cómo actúa la MET, no se co-

Figura 1. Estructura de la fórmula de la metformina

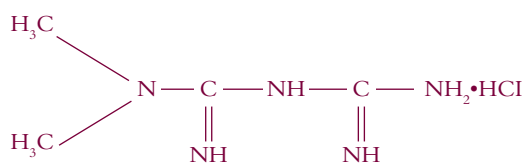
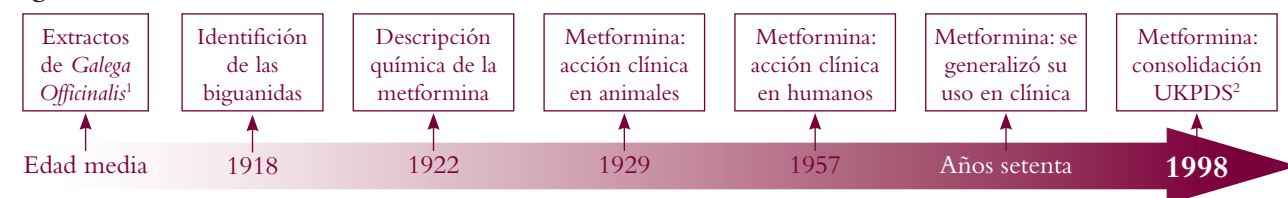


Figura 2. Metformina: historia



¹ Jácome Roca A. Historia de los medicamentos. Academia Nacional de Medicina; 2003. p. 163. Disponible en: URL: <http://books.google.co.ve/books?id=2JVxnESKHpEC>.

² United Kingdom Prospective Study (UKPDS 34). Effect of intensive blood-glucose with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:854-65.

noce aún del todo bien. Sabemos que es un antihiperglucemiante que no actúa como hipoglucemiante (no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina) y que el mecanismo posiblemente más importante se da al inhibir la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis) a través de la activación de una enzima hepática denominada proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK), que produce una inhibición de la expresión de genes de la gluconeogénesis. Otros autores apuntan además la hipótesis de que la MET inhibe la gluconeogénesis a corto plazo reduciendo el flujo gluconeogénico por una acción puramente energética al disminuir la síntesis de adenosín trifosfato en el hepatocito independientemente del efecto transcripcional del anterior mecanismo⁷⁻¹⁰. La MET en el hepatocito también es susceptible de inhibir a largo plazo la gluconeogénesis mejorando la esteatosis hepática por la activación de forma indirecta de la AMPK, con lo que inhibe por fosforilación la actividad acetil-CoA carboxilasa, una enzima que controla la lipogénesis (figura 3). Esta inactivación conduce, por un lado, a una disminución de la concentración de malonil-CoA (disminuye la lipogénesis) y, por otro lado, a un aumento de la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (incremento de la oxidación de los ácidos grasos mitocondrial). En definitiva, a largo plazo este mecanismo podría mejorar la esteatosis hepática, con lo que disminuiría la lipotoxicidad y, en consecuencia, acrecentaría la sensibilidad a la insulina del hepatocito, y, por ende, disminuiría la gluconeogénesis⁷. Además, la activación de la AMPK está también implicada en la estimulación de la captación de glucosa por el músculo esquelético¹¹, aunque esto también se debe en parte al aumento en el movimiento de los transportadores de glucosa sensibles a la insulina en la membrana celular. En diferentes estudios no se ha podido comprobar que la MET elevaba la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediada por la insulina cuando la pérdida de peso no contribuía como factor.

La MET en menor proporción disminuye la gluconeogénesis^{12,13} y aumenta la captación de glucosa en adipocitos humanos, sin alterar la viabilidad celular ni el consumo de oxígeno¹⁴.

FARMACOCINÉTICA

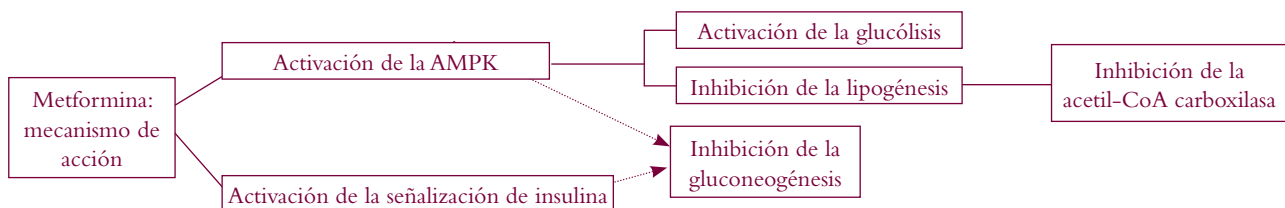
Se administra por vía oral y se absorbe en el intestino delgado de una forma incompleta y lenta. No se une prácticamente a las proteínas plasmáticas, con lo que su distribución por los tejidos periféricos es rápida. La biodisponibilidad en una dosis de 500 u 850 mg ingerida en ayunas es de un 50-60%, lo que indica que la absorción no es lineal con respecto a dosis cada vez mayores. Con los alimentos se retrasa y se reduce la absorción, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas. Su semivida plasmática oscila entre 1,5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina inalterada por el riñón (un 90% en el plazo de 12 horas).

Todas estas propiedades hacen que no se acumule en el organismo en presencia de una función renal normal y que haya que administrarla de dos a tres veces al día, preferiblemente con las comidas (menos intolerancia digestiva)¹⁵.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

La MET, al mejorar en el paciente con DM2 la sensibilidad hepática a la insulina, implica (como hemos indicado anteriormente) la disminución de la gluconeogénesis¹³ y, por tanto, de la síntesis de glucosa, lo que provoca en aquél un descenso de la hiperglucemia en ayunas y de la hemogloblina glucosilada (HbA_{1C}). Esto está corroborado principalmente por los estudios que fueron presentados para su aprobación a la FDA y por el UKPDS⁴. En este último se observó que la intervención con MET, en pacientes con sobrepeso y con un control intensivo, comparado con el control convencional tratado con dieta, reducía los niveles de HbA_{1C} en casi un punto en cualquier evento relacionado con la diabetes: número necesario de sujetos a tratar (NNT) = 10 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 6-28), muerte relacionada con la diabetes: NNT = 19 (IC del 95% = 10-124), mortalidad por todas las causas: NNT = 14 (IC del 95% = 8-64) e infarto de miocardio: NNT = 16 (IC del 95% = 9-73). Mostró mayor beneficio que las sulfonilureas o la insulina (todos con control intensivo) para cualquier evento relacionado con la diabetes

Figura 3. Mecanismo de acción de la metformina



AMPK: proteína cinasa activada por adenosín monofosfato.

(NNT = 12 [IC del 95% = 7-40]) y mortalidad por todas las causas (NNT = 19 [IC del 95% = 10-119]).

En esta misma dirección apuntan posteriores trabajos, como una revisión sistemática en 2005 que evaluaba la eficacia de la MET frente al placebo, la dieta, antidiabéticos orales o la insulina en la DM2. Seleccionaron 29 ensayos clínicos (hasta 2003) con resultados sobre mortalidad, morbilidad relacionada con la diabetes y bioquímica, y se concluyó que a largo plazo la MET disminuye el riesgo de acontecimientos clínicos relacionados con la diabetes. Mostró un beneficio mayor que las sulfonilureas o la insulina para cualquier acontecimiento relacionado con la diabetes (riesgo relativo [RR] = 0,78 [IC del 95% = 0,65-0,94]) y que la dieta (RR = 0,74 [IC del 95% = 0,60-0,90]).

En un posterior análisis del UKPDS a los 10 años una vez finalizada la intervención¹⁶, en el grupo de MET persistió la reducción del riesgo significativa para cualquier acontecimiento relacionado con la DM2 (21%; $p = 0,01$), infarto de miocardio (33%; $p = 0,005$) y mortalidad por cualquier causa (27%; $p = 0,002$).

En términos de HbA_{1c}, la eficacia clínica de la MET es comparable con las sulfonilureas a pesar de ser diferentes los mecanismos de acción; por lo tanto, no mejora el control glucémico si sustituimos la MET por sulfonilureas o a la inversa, y esto se ha observado tanto en pacientes obesos como en pacientes con un peso normal¹⁷, aunque sí se consigue un efecto aditivo en su combinación¹⁸.

Por otro lado, la concentración plasmática de insulina en ayunas con MET se mantiene sin cambios o disminuye de forma moderada, lo que repercute en la inexistencia de hipoglucemias o que ésta sea no significativa.

En cuanto a la mejora periférica de la sensibilidad a la insulina que puede inducir la MET no es relevante, pero sí cuando se acompaña de pérdida de peso.

Otros efectos observados son una leve disminución del peso (o al menos no ganancia de peso^{4,19}), efectos beneficiosos en marcadores de riesgo cardiovascular como una mejora del perfil lipídico al disminuir los niveles de triglicéridos y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad²⁰, una reducción en apoproteína B-VLDL (very-low-density lipoprotein) junto con un incremento en apoproteína A1 o una menor hipercoagulabilidad y adhesión plaquetaria debido a menores niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1²¹. También refieren varios autores una disminución de la absorción intestinal de la glucosa, aunque esto parece que sólo se ha observado en animales.

Todo esto ha hecho que prácticamente todas las guías clínicas recomienden como fármaco inicial y de primera línea la MET en el tratamiento de la DM2, siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. En lo que no hay tanto acuerdo es en si se prescribe desde el inicio junto con las medidas no farmacológicas (dieta y ejercicio) o se inician primero las medidas no farmacológicas y, en caso de no lograr un control, se añade la MET; así, en el consenso del 2006 de la American Diabetes Association (ADA) con la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se indica la utilización de la MET tan pronto como se haya realizado el diagnóstico de la DM2 junto con las medidas no farmacológicas²², pero, por otro lado, la International Diabetes Federation (IDF)²³ y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)²⁴ recomiendan empezar con MET cuando las medidas no farmacológicas no alcancen los objetivos. De cualquier forma, si se comienza con medidas no farmacológicas hay que monitorizar la HbA_{1c} cada tres meses y como máximo cada seis meses, ya que, como indica el consenso americano y europeo, el control sólo con medidas no farmacológicas llega a ser insuficiente dentro del primer año del diagnóstico (tabla 1).

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

Estamos ante un medicamento seguro y con una larga experiencia, con varios efectos secundarios posibles. Éstos rara vez son graves, y cuando se han presentado ha sido generalmente porque estaba contraindicado el uso de MET.

Las molestias gastrointestinales suelen ser los efectos secundarios más frecuentes (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, malestar abdominal, anorexia...). Algunos pacientes experimentan una alteración del sentido del gusto (sabor metálico). Estos síntomas pueden alcanzar tal intensidad que haya que retirar el tratamiento (un 5% de los pacientes)²⁵. Por regla general, suele ocurrir cuando comenzamos la administración de MET o cambiamos de dosis con tendencia a ir disminuyendo con el tiempo; por eso, se recomienda titular la dosis, comenzando con dosis bajas y aumentándola de forma gradual, administrándola después de las comidas: empezando por la cena o el desayuno. En el adulto los esquemas de dosificación usuales consideran como dosis inicial 500 mg una o dos veces al día u 850 mg una vez al día. Cuando se utiliza la tableta de 500 mg, la dosis puede ajustarse con intervalos de una semana, y en los casos en que se usa la tableta de 850 mg la dosis puede ajustarse cada dos semanas hasta llegar a las dosis máximas que individualizamos en cada paciente. Todas las dosis son eficaces²⁶, de manera que hay una clara relación dosis-respuesta tanto en la glucosa en ayunas como en los niveles de HbA_{1c}, y aun-

que la dosis máxima recomendada de MET es de 3.000 mg al día²⁷, de acuerdo con los resultados de algunos autores la dosis de 2.000 mg/día es la más efectiva²⁶.

Existe también un riesgo aumentado de déficit de vitamina B₁₂ (aproximadamente en un 7% de pacientes) asociado a las dosis más altas y a la duración del tratamiento con MET²⁸⁻³⁰, por eso algunos autores recomiendan el cribado o estrategias de prevención de esa deficiencia nutricional.

El efecto más raro (1-5 casos por 100.000)³¹ y grave es la acidosis láctica; sin embargo, no hay evidencia en estudios prospectivos de ensayos clínicos u observacionales en estudios de cohortes de que la MET esté asociada a un incremento de acidosis láctica o a una elevación de los niveles de

lactato en comparación con otros agentes antihiper glucémicos, si la prescripción se realiza bajo ciertas condiciones³². Por ello, cualquier condición que puede precipitar la acidosis láctica contraindica el uso de MET (tabla 2).

La mayor condición es el deterioro renal que puede inducir un acúmulo de la MET y llevar a la acidosis láctica. En la actualidad hay pocas pruebas que justifiquen contraindicar la MET en función de la creatinina sérica, como así consta en la ficha técnica (tabla 2) o como ocurre en EE. UU. Actualmente el cálculo del filtrado glomerular parece dar una estimación más fiable de la disfunción renal y, aunque el uso de la MET no se ha evaluado ampliamente en individuos con enfermedad renal crónica, hay una gran evidencia de que este agente se utiliza a menudo sin efectos

Tabla 1. Guías clínicas: tratamiento inicial en la diabetes mellitus tipo 2

Tratamiento/año	2008		2009				2010	2011	2012
	MSC	Canadiense	NICE	ADA/EASD	AAEE	GEDAPS	SED	IDF	ADA
MNF	SÍ ^a	SÍ ^b	SÍ ^c			SÍ ^c		SÍ	
MNF + MET				SÍ	SÍ ^d		SÍ ^f		SÍ ^e

^a Si tras 3-6 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^b Si tras 2-3 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET. Si la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≥ 9, se debe comenzar con fármacos (considerar terapia combinada o insulina).

^c Si tras 2-6 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^d Estratifica según la HbA_{1c} y considerando en todos los niveles las MNF: 6,5-7,5%, MET; 7,6-9%, terapia combinada (un fármaco debe ser MET); mayor de 9% sintomático, insulina + otros fármacos; mayor de 9% asintomático, triple terapia (MET + otros dos fármacos).

^e Si tras 2-3 meses no se alcanzan los objetivos, se debe añadir MET.

^f Estratifica según la HbA_{1c} y considerando en todos los niveles las MNF: 6,5-8,5%, MET; mayor de 8,5% sintomático, insulina + MET; mayor de 8,5% asintomático, terapia combinada (MET + otro fármaco).

Tabla 2. Contraindicaciones de la metformina en la ficha técnica

Contraindicaciones	Observaciones
Hipersensibilidad a la metformina o a alguno de los excipientes	
Cetoacidosis diabética, precoma diabético	
Insuficiencia o disfunción renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)	<p>Niveles de creatinina de más de 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres</p> <p>Se recomienda conocer el aclaramiento de creatinina (estimarlos a partir de la fórmula Cockcroft-Gault o de la ecuación simplificada del estudio MDRD); debe determinarse antes de iniciarse el tratamiento y regularmente desde su inicio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal • Al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada (> 75 años, probable tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min)
Situaciones agudas con potencial para alterar la función renal tales como: deshidratación, infección grave, <i>shock</i> , etc.	
Enfermedad aguda o crónica que puede provocar hipoxia tisular: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, <i>shock</i> , etc.	
Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo, etc.	
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.	

adversos en las personas con leve a moderada reducción de la función renal, lo que ha inducido a diversos autores y guías clínicas a cambiar las recomendaciones³³ (tabla 3).

Por otro lado, se recomienda que la MET se suspenda temporalmente 48 horas antes de cualquier estudio radiográfico de contraste yodado (tomografía axial computarizada, angiografía con contraste...) por una posible afectación de manera temporal de la función renal y que se reanude después de dos días³⁴. No obstante, en este sentido existen contradicciones entre las recomendaciones de cinco guías clínicas internacionales sobre la administración del medio de contraste en los pacientes que están tomando MET. Esto posiblemente esté causado en parte por el bajo nivel de evidencia que sustenta las recomendaciones en este asunto de dichas guías clínicas³⁵.

Un hecho que se ha de tener en cuenta son los pacientes sometidos a cirugía bariátrica que están en tratamiento con MET. La pérdida de peso después de la cirugía bariátrica es más pronunciada durante las primeras semanas después

de la operación, y esto crea una fase de balance energético negativo con la formación de cuerpos cetónicos, que se elevan notablemente durante los tres o cuatro primeros meses. Aquí, según algunos autores, el uso de MET se debe analizar de nuevo después de este tipo de intervención³⁶.

Por último, cabe comentar que no se recomienda el uso de MET en el embarazo, pues la información es limitada, aunque no parece indicar un mayor riesgo de anomalías congénitas. Lo mismo ocurre con la lactancia.

METFORMINA EN TERAPIA COMBINADA Y TRIPLE TERAPIA

Hemos visto la MET como fármaco de primera elección, pero sabemos que, a medida que progresa la DM2, resulta difícil mantener los niveles normales de glucosa en sangre con monoterapia. En el UKPDS, aproximadamente el 50% de pacientes se mantuvo en objetivos sólo con monoterapia³⁷. Cuando añadimos a la MET otro fármaco antidiabético cualquiera (sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP-4], inhibidores de la α -glucosidasa, análogos del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1], pioglitazona...), se obtienen reducciones similares de HbA_{1c} y se difiere fundamentalmente en la ganancia de peso y en el riesgo de hipoglucemia³⁸. La combinación de MET con insulina, sulfonilureas o glinidas se asocia a una mayor tasa de hipoglucemias (RR: 4,57-7,50). Sin embargo, no existen diferencias significativas en la probabilidad de hipoglucemias frente a MET en monoterapia cuando ésta se utiliza en combinación con glitazonas, inhibidores de las α -glucosidasas, inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) y análogos del GLP-1. La combinación de MET con sulfonilureas, glinidas, glitazonas o insulina bifásica produce un aumento significativo del peso corporal frente a MET en monoterapia (1,80-2,96 kg) sin diferencias significativas entre ellas. La comparación entre las distintas clases de fármacos ha encontrado una significativa menor ganancia de peso con la combinación de MET con iDPP-4, inhibidores de las α -glucosidasas y análogos del GLP-1, en comparación con la combinación con sulfonilureas, glinidas, glitazonas o insulina basal. Solamente los análogos del GLP-1 se han asociado con una reducción significativa de peso frente a MET en monoterapia.

Las guías consideran la posibilidad de utilizar tres fármacos orales cuando el control es insuficiente con dos. Con la aparición de nuevos grupos terapéuticos, como los iDPP-4, se ha abierto la posibilidad de nuevas combinaciones, y en la práctica la triple terapia oral actualmente constituye una alternativa que se ha de considerar antes de la insulinización. La combinación más habitual en triple terapia oral es la de sulfonilurea + MET + pioglitazona o un iDPP-4, aunque

Tabla 3. Recomendaciones de utilización de metformina en insuficiencia renal leve o moderada (basada en la estimación del filtrado glomerular)^a

Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73 m ²) ^b	Acción
≥ 60	Sin contraindicación de origen renal para la metformina Monitorizar la función renal anualmente
< 60 y ≥ 45	Si está en tratamiento con metformina, continuar su uso Incrementar la monitorización de la función renal (cada 3-6 meses)
< 45 y ≥ 30	Prescribir metformina con precaución: usar dosis más bajas (por ejemplo, el 50% de la dosis máxima) Estrechar la monitorización de la función renal (cada 3 meses) No comenzar en nuevos pacientes con metformina
< 30	Suspender la administración de metformina

^a Adaptada de Lipska et al.³³

^b Precauciones adicionales que se deben tomar en pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda o con fluctuaciones previas significativas en la función renal, según los antecedentes, otras comorbilidades o medicamentos que potencialmente interactúen.

también cabe la posibilidad de utilizar otros fármacos (glicidas, inhibidores de las α -glucosidasas) en caso de intolerancia o contraindicación a alguno de los mencionados. Sin embargo, no todas las posibles combinaciones están autorizadas en la ficha técnica. Así pues, actualmente las opciones aprobadas para triple terapia oral por la Agencia Europea del Medicamento son las siguientes:

- a) Metformina + sulfonilurea + pioglitazona o sitagliptina o linagliptina.
- b) MET + pioglitazona + sitagliptina.

Otra posibilidad es la adición de un análogo del GLP-1 a las dos asociaciones previamente descritas: MET + sulfonilurea + exenatida o liraglutida o bien MET + pioglitazona + liraglutida, en pacientes con un índice de masa corporal superior al 30%. Sin embargo, su prescripción en atención primaria es mucho menos frecuente que la triple terapia oral, tanto por su menor experiencia de uso como por su mayor coste y necesidad de inyección subcutánea.

POTENCIALES USOS CLÍNICOS DE LA METFORMINA

Los otros posibles usos de la MET no están indicados todavía oficialmente (ficha técnica) y sólo cabe mencionarlos, ya que en otros apartados de este suplemento se analizarán con más detalle. No obstante, están apareciendo nuevos datos, en su papel en prevención de la DM2^{39,40}, en su uso en la mejora de la fertilidad en el síndrome del ovario poliquístico⁴¹, en terapias antirretrovirales⁴², para pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesos⁴³, en el síndrome metabólico⁴⁴ y el uso en esteatosis hepática no alcohólica⁴⁵, en la DM gestacional (puede ser efectiva y bien tolerada sin estar asociada a un incremento de complicaciones perinatales)⁴⁶, en prevención del cáncer de páncreas⁴⁷ y en otros tipos de cáncer⁴⁸, en reducir la ganancia de peso en pacientes que toman antipsicóticos atípicos⁴⁹, etc.

CASO CLÍNICO

José, de 60 años, prejubilado. Hace un año se le diagnosticó DM2, ha estado con medidas no farmacológicas durante todo este tiempo y al no alcanzar los objetivos de control en el momento actual se le instaura tratamiento con MET en dosis de 1.000 mg/12 horas tras la ingesta. Consulta a los 10 días por malestar abdominal, meteorismo y deposiciones blandas desde que comenzó a tomar las «pastillas», que hace dos días suspendió por su cuenta, pues ya se encontraba mejor.

En sus antecedentes familiares no se halló ningún dato de interés para el caso excepto que su madre padecía DM2 duran-

te «mucho tiempo» y estaba en tratamiento con insulina. En sus antecedentes personales no padece ninguna otra enfermedad (hipertensión, dislipemia...), no es fumador ni bebedor y no es alérgico a medicamentos. En la exploración física presentaba una talla de 1,58 m; peso: 75 kg; índice de masa corporal: 30,04 kg/m² y perímetro abdominal de 104 cm. Presión arterial: 121-68 mmHg. En el resto de la exploración no hubo hallazgos con pulsos periféricos presentes y simétricos. Monofilamento y reflejo aquileo normales sin presencia de trastornos del pie. Índice de tobillo/brazo: bilateral normal (1). En las pruebas complementarias realizadas presenta glucemia en ayunas de 159 mg/dl, HbA_{1c} del 7,6%, hemograma y perfil hepático normal. Colesterol total: 186 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 64 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 135,4 mg/dl y triglicéridos: 183 mg/dl. Creatinina: 0,8 mg/dl; sodio: 141 mEq/l; potasio: 4,3 mEq/l; ácido úrico: 6,5 mg/dl; filtrado glomerular estimado > 60 ml/min/1,73 m² (Modification of Diet in Renal Disease Study y Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y cociente albúmina/creatinina: 17 mg/g. Electrocardiograma: ritmo sinusal 72 pulsaciones por minuto sin otras alteraciones. Cálculo de riesgo cardiovascular por tablas de Framingham del 9% a los 10 años, el resto sin hallazgos. Retinografía sin signos de retinopatía en el inicio del diagnóstico.

DISCUSIÓN DEL CASO

Tras la consulta y descartar cualquier otra causa de la sintomatología digestiva (fiebre, vómitos...) se le diagnosticó intolerancia a la MET, por lo que se suspendió su administración y se instauró un tratamiento con glibenclamida (5 mg/24 horas).

A las 48 horas acude al servicio de urgencias del centro de salud porque se siente mal, flojo, tembloroso, con sensación de desmayo... Se le detectan cifras de glucemia capilar de 49 mg/dl y se le diagnostica hipoglucemia no grave por sulfonilureas. El paciente se repone tras el tratamiento oral con hidratos de carbono y comenta que tomaba una «pastilla de azúcar por la mañana y otra por la noche, igual que las anteriores». Al día siguiente vuelve a su médico de cabecera para comentarle lo ocurrido y preguntar por la pauta que ha de seguir con su diabetes.

El médico detecta una falta de entendimiento en la toma de la glibenclamida, ya que tomó el doble de la dosis prescrita: «Yo entendí que me las tomara igual que las anteriores». A la pregunta de cómo se tomaba las anteriores (MET) respondió: «Yo comencé tomándome una después del desayuno y otra después de la cena». Su médico detectó que la pauta que le había prescrito de MET titulada en dosis de 500 mg/día (medio comprimido/día) con elevación

progresiva de 500 mg/cada semana no se cumplió a pesar incluso de dar por escrito dicha información. «Perdí el papel», comentó el paciente, y se quedó con la última frase: «Un comprimido por la mañana y otro por la noche».

El caso clínico se ha descrito con más detalle por ser representativo con relativa frecuencia del entorno de la práctica clínica, al menos en atención primaria. Lo sucedido, por un lado, puede ir en contra de la propia seguridad del paciente; por otro lado, supone el abandono de un medicamento tan importante como puede ser la MET en su caso para la DM2.

Se le vuelve a prescribir la MET indicando al paciente los beneficios de este medicamento para combatir su DM2, volviendo a explicar la posología titulada y dándole la información por escrito y con gráficos con nueva consulta al mes, exceptuando poder consultar antes si el paciente comenzase (al incrementar la dosis) con malestar digestivo.

Tenemos que recordar que, haciendo una buena titulación de la MET, sólo tendremos un 5% de abandonos aproximadamente. También existe otra opción: no llegar a dosis máximas con la MET (por ejemplo, prescribir 500 mg/12 h) y añadir otro antidiabético (terapia combinada).

BIBLIOGRAFÍA

- Campbell IW. Metformin, life begins at 50: a symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007;7(5):247-52.
- Bailey CJ. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care* 1989;12(8):553-64.
- Shapiro SL, Parrino VA, Freedman L. Hypoglycemic agents. I. Chemical properties of β -phenethylbiguanide. A new hypoglycemic agent. *Journal of the American Chemical Society* 1959;81(9):2220-5.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
- IMS. Top 20 U.S. pharmaceutical products by dispensed prescriptions. Disponible en: URL: [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Corporate/PressRoom/Top-line Market Data/2010/Top-line Market Data/2010_Top-Products_by_RX.pdf](http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Corporate/PressRoom/Top-line%20Market%20Data/2010/Top-line%20Market%20Data/2010_Top-Products_by_RX.pdf). [consulta: 4 de abril 2012].
- WHO. Model list of essential medicines. 2011. p. 26. Disponible: whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf. [consulta: 4 de abril 2012].
- Foretz M, Viollet BT. Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Med Sci (Paris)* 2010;26(6-7):663-6.
- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108(8):1167-74.
- Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007;100(3):328-41.
- Kim YD, Park KG, Lee YS, Park YY, Kim DK, Nedumaran B, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes* 2008;57(2):306-14.
- Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006;116(7):1776-83.
- Chu CA, Wiernsperger N, Muscato N, Knauf M, Neal DW, Cherrington AD. The acute effect of metformin on glucose production in the conscious dog is primarily attributable to inhibition of glycogenolysis. *Metabolism* 2000;49(12):1619-26.
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49(12):2063-9.
- Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, et al. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2010;80(11):1736-45.
- Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's diabetes mellitus: spanish edition*. 14 ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
- Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, Twigg SM, Yue DK. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(11):2361-4.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99.
- Sáenz A, Fernández-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roqué M, Moher D, et al. Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Aten Primaria* 2005;36(4):183-91.

21. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137(1):25-33.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.
23. Van Leeuwen N, Nijpels G, Becker ML, Deshmukh H, Zhou K, Stricker BH, et al. A gene variant near ATM is significantly associated with metformin treatment response in type 2 diabetes: a replication and meta-analysis of five cohorts. *Diabetología* 2012. [Epub ahead of print].
24. Ziaee A, Oveisi S, Abedini A, Hashemipour S, Karimzadeh T, Ghorbani A. Effect of metformin and pioglitazone treatment on cardiovascular risk profile in polycystic ovary syndrome. *Acta Med Indones* 2012;44(1):16-22.
25. Flórez H, Luo J, Castillo-Flórez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122:112-20.
26. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of Metformin in Type II Diabetes: Results of a Double-Blind, Placebo-controlled, Dose-Response Trial. *Am J Med* 1997;103(6):491-7.
27. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care* 2012;35(2):446-54.
28. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166(18):1975-9.
29. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 2006;35(2):200-1.
30. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulfélé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
31. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(10):1659-63.
32. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967.
33. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34(6):1431-7.
34. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines. *Br J Radiol* 2003;76(908):513-8.
35. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology* 2010;54(1):261-9.
36. Aberle J, Reining F, Dannheim V, Flitsch J, Klinge A, Mann O. Metformin after bariatric surgery: an acid problem. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120(3):152-3.
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281(21):2005-12.
38. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.
39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
40. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention: An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35(4):723-30.
41. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003053.
42. Hadigan C, Rabe J, Grinspoon S. Sustained benefits of metformin therapy on markers of cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients: fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4611-5.
43. Levri KM, Slaymaker E, Last A, Yeh J, Ference J, D'Amico F, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med* 2005;3(5):457-61.
44. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2008;42(6):817-26.
45. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358(9285):893-4.
46. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-15.
47. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137(2):482-8.
48. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330(7503):1304-5.
49. Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(2):185-93.

Metformina en el tratamiento de la prediabetes

Juan Martínez Candela

Médico de familia. Centro de Salud Mariano Yago.Yecla (Murcia)

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más comunes en casi todos los países del mundo, en constante aumento en número e importancia por la repercusión de sus complicaciones crónicas en la calidad de vida de los afectados y el coste económico que supone para los sistemas sanitarios. Los cambios en los estilos de vida caracterizados por la escasa actividad física y el aumento de la obesidad, junto con el envejecimiento de la población, se han señalado como las principales causas del desarrollo de la enfermedad. En el ámbito mundial, se ha declarado que la diabetes constituirá una de las epidemias del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) han situado el incremento de la prevalencia de diabetes fundamentalmente en países de regiones en vías de desarrollo del sudeste asiático, África, Oriente Medio, América Central y América del Sur, mientras que en Europa Occidental se vaticinó un aumento menor¹.

Dada la elevada carga que, desde el punto de vista social y sanitario, supone la DM en la sociedad actual, existe un creciente interés en identificar a individuos con alto riesgo de diabetes para planificar estrategias de prevención, ya que es posible prevenir, o al menos retrasar, la aparición de la enfermedad, como se describirá más adelante. La progresión de la normoglicemia a la diabetes puede tardar varios años, y existen estados intermedios entre ambas. El término «prediabetes» hace referencia a estos estados intermedios introducidos a lo largo de los años con el objetivo de definir aquellos de mayor riesgo de progresión a DM tipo 2 (DM2).

CATEGORÍAS DE RIESGO ELEVADO PARA LA DIABETES: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La intolerancia a la glucosa (ITG), término introducido en 1979 por el National Diabetes Data Group², hace referencia a concentraciones de glucemia de entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral de glucosa (SOG), y la glucemia basal alterada (GBA), concepto introducido por la American Diabetes Association (ADA) en 1997³, remite a una glucemia

plasmática en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl (adoptado por la OMS en su informe de 1999⁴ y modificado en 2003 por la ADA⁵ al reducir el límite inferior a 100 mg/dl). La ITG y la GBA son dos de estas alteraciones disglucémicas intermedias que reconocen a un grupo de personas cuyos niveles de glucosa no cumplen los criterios para diabetes, pero son más altos que los considerados normales, y que presentan mecanismos fisiopatológicos diferentes⁶. La ITG se caracteriza por un aumento de la resistencia periférica (muscular sobre todo) a la acción de la insulina y un déficit en su secreción, mientras que la GBA refleja una disminución en la secreción precoz de insulina y un aumento de la resistencia hepática a la acción de ésta que se traducen en un incremento en la síntesis hepática de glucosa. Los individuos que presentan una combinación de ambas alteraciones (ITG + GBA) comparten las alteraciones fisiopatológicas de ambos trastornos.

Hace dos años, en 2010⁷, la ADA introdujo una nueva categoría de riesgo de diabetes basada en los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que identificaba a las personas con valores del 5,7-6,4% de HbA_{1c} como de alto riesgo de padecer diabetes en el futuro. Las diferentes categorías de riesgo elevado de diabetes se describen en la tabla 1^{4,5,7}. El hecho de no cambiar la OMS y la IDF⁸ la definición de GBA y seguir manteniendo la inicial (valores entre 110 y 126 mg/dl) ocasiona la existencia de dos definiciones distintas para la GBA en el momento actual.

PREVALENCIA DE LA PREDIABETES

La IDF calcula una prevalencia global mundial de ITG del 6,4% en 2011 y prevé que para el año 2030 será del 7,1% (tabla 2)¹. Los diferentes estudios epidemiológicos realizados en España (la mayoría con criterios de la OMS de 1999⁴) muestran unas prevalencias de ITG del 10-17% y de GBA del 6-12%, similares a las referidas para la población europea (ITG del 11,9% y de GBA del 10%) según el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), y a las prevalencias de ITG del 14,9% y de GBA del 8,3% referidas para la población de Estados Unidos según la encuesta nacional NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III⁹.

Tabla 1. Categorías de riesgo elevado de diabetes. Valores glucémicos y de HbA_{1c} según la OMS (1999)⁴ y la ADA (2003⁵ y 2010⁷)

Categoría	Test		HbA _{1c}
	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia a las 2 h de SOG (mg/dl)	
Normal	< 110 OMS < 100 ADA	< 140 OMS, ADA	
GBA aislada	110-125 OMS 100-125 ADA	< 140 OMS, ADA	
ITG aislada	< 110 OMS < 100 ADA	140-199 OMS, ADA	
GBA + ITG	110-125 OMS 100-125 ADA	140-199 OMS, ADA	
HbA _{1c} alterada			5,7-6,4%

Para los tres test el riesgo es continuo; se extiende por debajo del valor inferior del rango y es mucho mayor en los valores cercanos al límite superior del rango.

ADA: American Diabetes Association; GBA: glucemia basal alterada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia a la glucosa; OMS: Organización Mundial de la Salud; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 2. Prevalencia de la diabetes y la intolerancia a la glucosa

	2011	2030
De un vistazo		
Población mundial total (miles de millones)	7,0	8,3
Población adulta (20-79 años, miles de millones)	4,4	5,6
Diabetes e ITG (20-79 años)		
Diabetes		
Prevalencia mundial (%)	8,3	9,9
Prevalencia comparativa (%)	8,5	8,9
Número de personas con diabetes (millones)	366	552
ITG		
Prevalencia mundial (%)	6,4	7,1
Prevalencia comparativa (%)	6,5	6,7
Número de personas con ITG (millones)	280	398

ITG: intolerancia a la glucosa.

Por otra parte, en el estudio Di@bet.es¹⁰ (realizado en todo el territorio nacional durante 2009-10, con 5.072 participantes, 3.120 de los cuales se sometieron a una SOG y se les aplicó los criterios diagnósticos de la OMS de 1999⁴) se obtuvieron unas prevalencias para ITG, GBA y la combinación de ambas (ITG + GBA) del 9,2, 3,4 y 2,2%, respectiva-

mente; la prevalencia de ITG es más del doble que la de GBA, lo que confirma un incremento en la prevalencia de diabetes en la última década, mientras que la prevalencia de prediabetes se ha mantenido estable.

RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las personas que presentan ITG o GBA, según los criterios de la OMS de 1999⁴, tienen un riesgo similar de desarrollar diabetes: se estima que es 4-5 veces mayor que en los individuos normoglucémicos, mientras que aquellos que presentan una combinación de ambas categorías (IGT + GBA) doblan el riesgo de cualquiera de ellas consideradas aisladamente. Con estos criterios la prevalencia de ITG casi duplica la de GBA, y la ITG resulta más sensible que la GBA para identificar a personas que van a desarrollar DM2⁶.

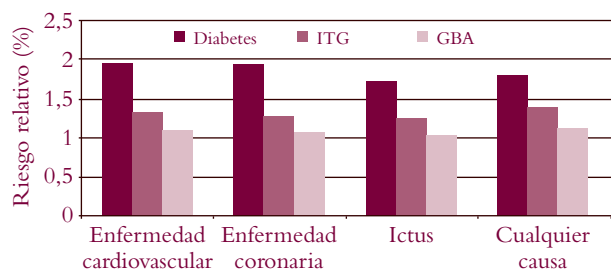
En 2003, la ADA redujo el valor diagnóstico de la GBA de 110 a 100 mg/dl con el fin de mejorar su sensibilidad equiparándola a la de la IGT y poder evitar la realización de una SOG. Con los nuevos criterios de la ADA se ha igualado la sensibilidad de ambas definiciones, pero se ha reducido considerablemente la especificidad y el valor predictivo positivo de la GBA para detectar a personas de riesgo, por lo que se multiplica entre 3 y 4 veces su prevalencia y persiste la identificación de diferentes individuos con ambas definiciones, como sucedía con los anteriores criterios de la OMS de 1999.

Respecto al riesgo cardiovascular (RCV), ambas definiciones implican un aumento del RCV, aunque la ITG conlleva un riesgo más elevado, según puso de manifiesto el estudio DECODE^{6,11} (figura 1), en el que se apreció un mayor riesgo de mortalidad total y cardiovascular asociado a cifras de glucemia elevadas a las dos horas de la SOG, independientemente de los valores de glucemia en ayunas.

INTERVENCIONES DIRIGIDAS A LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2

Tanto la GBA como la ITG se reconocen como estados prediabéticos, aunque la ITG representa el primer paso en la progresión de la normoglucemia a la DM2. Debido a que la alteración de la función de células β y la resistencia a la insulina son rasgos característicos de ambos estados disglucémicos, las intervenciones que preserven o aumenten la función de las células β y mejoren la resistencia a la insulina tienen más probabilidades de prevenir o retrasar su progresión a diabetes. Existen dos estrategias posibles para lograrlo: intervenciones sobre el estilo de vida basadas en la dieta y el ejercicio físico

Figura 1. Riesgo relativo de mortalidad cardiovascular y total de individuos con glucemia basal alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) y diabetes. Estudio DECODE¹¹



(MEV, modificaciones en el estilo de vida) e intervenciones basadas en tratamientos farmacológicos.

Modificaciones en el estilo de vida

La obesidad y la inactividad física son dos importantes factores de riesgo de DM2. La obesidad está considerada como el principal responsable del notable incremento en la incidencia y prevalencia de la DM2 en los últimos 20 años. El aumento de peso y la inactividad física elevan la resistencia a la insulina. A la inversa, la pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos no diabéticos y diabéticos.

Varios grandes estudios prospectivos demostraron que la conversión de ITG a DM2 puede retrasarse o evitarse mediante un régimen de tratamiento basado en la dieta y ejercicio, de manera que se confirma que la pérdida de peso es el factor determinante en la prevención de la diabetes (tabla 3).

Además de esta evidencia, los estudios también han puesto de manifiesto que múltiples factores relacionados con el estilo de vida aumentan o disminuyen el riesgo de diabetes y que un abordaje simultáneo de todos ellos, no sólo centrado en la obesidad, mejora los resultados. Esta cuestión se comprobó en el Diabetes Prevention Study (DPS) finlandés¹³, en el cual, ninguno de los individuos de alto riesgo (con ITG) desarrolló diabetes durante el período inicial del estudio, si conseguía cuatro o cinco de los objetivos de estilo de vida predefinidos (pérdida de peso, aumento de la actividad física a cuatro horas/semana, reducción del 30% de la ingesta de grasas totales, disminución del 10% de las grasas saturadas e incremento de la ingestión de fibra a 15 g/1.500 calorías).

El metaanálisis de Gillies et al.¹⁸ también estableció el potencial de combinar las intervenciones en el estilo de vida para prevenir la DM2 en individuos de alto riesgo. Se consiguió una reducción del riesgo relativo (RR) del 49% con un NNT

(número necesario de sujetos a tratar) de 6,4 cuando la duración de la intervención oscilaba entre 1,8 y 4,6 años. Aunque la reducción de peso entre los participantes con sobrepeso fue un objetivo importante y predictor de diabetes, también se consiguió disminuir la incidencia de la enfermedad, independientemente de la pérdida de peso, utilizando técnicas de modificación de conductas como la entrevista motivacional, autocontrol y establecimiento de objetivos a corto y largo plazo¹⁹.

Otra cuestión controvertida es si los efectos beneficiosos de las MEV persisten a largo plazo después del cese de la intervención. En este sentido se han publicado resultados del seguimiento a más largo plazo de los principales estudios de intervención en los estilos de vida (tabla 4).

El China Da Qing IGT and Diabetes Study^{12,20} realizó un seguimiento a 20 años tras el período de intervención protocolizada de seis años (dieta solamente, ejercicio solamente, dieta + ejercicio y ninguna). Los resultados publicados en 1997 corresponden a 530 participantes con ITG, relativamente delgados (índice de masa corporal [IMC] de 25,8 kg/m²), con una reducción del RR de progresión a DM2 del 31-46% en los grupos de intervención frente al grupo control. Los resultados del seguimiento a 20 años se publicaron en 2008 y mostraron que la reducción en la incidencia de diabetes se mantenía en los grupos de intervención, con una reducción similar del RR de progresión a DM2 del 43%, aunque la incidencia de ésta fue alta para todos los participantes: un 80% en los grupos de intervención y un 93% en el grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas en eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y mortalidad total. Una reducción no significativa del 17% en mortalidad cardiovascular sugiere beneficios de la intervención.

Después de una media de seguimiento de siete años del DPS finlandés²¹, la reducción total del RR de DM2 fue del 43%. El efecto de la intervención se mantuvo entre las personas sin DM2 al finalizar el estudio: después de un seguimiento medio de tres años, la incidencia de DM2 fue de 4,6 y 7,2/100 personas/año en los 221 participantes del grupo de intervención y los 185 del grupo control respectivamente, con una reducción del RR de DM2 del 36%. Estos hallazgos muestran que los beneficios de la intervención perduran en el tiempo al interrumpir la intervención. Tras 10 años de seguimiento no existían diferencias significativas entre los dos grupos (intervención y control) respecto de la morbimortalidad cardiovascular, aunque sí las había entre la cohorte del estudio y otra representativa de la población finlandesa con ITG.

En el DPP (Diabetes Prevention Program)¹⁴, un ensayo clínico multicéntrico realizado en Estados Unidos, se comparó la eficacia y seguridad de tres intervenciones: intervención intensiva

Tabla 3. Principales estudios de intervención no farmacológica para la prevención de la diabetes

Estudio	País	Año de publicación	Diseño	Intervención	Tamaño	Duración del estudio (años)	Resultados ^a (RRR %)
China Da Qing IGT and Diabetes Study ¹²	China	1997	Ensayo clínico tras cribado de ITG en población general	Dieta, ejercicio, dieta + ejercicio; intervención individual y grupal: semanal (1 mes), mensual (3 meses) y trimestral el resto	n = 530 V = 283 M = 247 Con ITG	6	31-46
Finish Diabetes Prevention Study (DPS) ¹³	Finlandia	2001	Ensayo clínico aleatorizado parcialmente ciego	Intervención intensiva trimestral, consejo individual de dieta y ejercicio, revisión anual con SOG	n = 522 V = 172 M = 350 Entre 40-65 años, IMC > 25 kg/m ² Con ITG	3,2	58 NNT = 22
Diabetes Prevention Program (DPP) ¹⁴	Estados Unidos	2002	Ensayo clínico	Curso intensivo de 16 sesiones, refuerzo mensual y control a los 6 meses para reducir peso un 7% con dieta y ejercicio	n = 3.234 V = 1.043 M = 2.191 Con GBA o ITG	2,8	58 NNT = 7
Japanese Trial in ITG Males ¹⁵	Japón	2005	Ensayo clínico abierto	Recomendaciones de dieta y ejercicio cada 3-4 meses para conseguir un IMC < 24 kg/m ² en control y < 22 kg/m ² en intensivo	n = 458 varones con ITG Intervención estándar = 356 Activa = 102	3,64	67,4
Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) ¹⁶	La India	2006	Ensayo clínico	Consejos de MEV frente a cuidados estándares	n = 531 V = 421 M = 110 Con ITG	2,5	28,5 NNT = 6 (MEV)

^a RRR: disminución del riesgo relativo de progresión a diabetes. Tabla adaptada de Artola¹⁷.

GBA: glucemia basal alterada; IMC: índice de masa corporal; ITG: intolerancia a la glucosa; M: mujeres; MEV: modificaciones del estilo de vida; NNT: número necesario de sujetos a tratar; SOG: sobrecarga oral de glucosa con 75 g de glucosa; V: varones.

en el estilo de vida, recomendaciones estándares sobre dicho estilo de vida en combinación con metformina y, por último, placebo + recomendaciones estándares. El objetivo de la intervención dietética era alcanzar y mantener una reducción de peso del 7% mediante el consumo de una dieta sana, baja en calorías y en grasas y la participación en actividades físicas de intensidad moderada (como caminar a paso ligero) 150 minutos por semana.

La intervención intensiva en estilo de vida redujo el riesgo de DM2, después de un seguimiento medio de 2,8 años, en un 58% en comparación con el grupo control. Una reducción similar a la del DPS, por lo que el estudio se detuvo y los

participantes se incorporaron al Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)²². Durante el seguimiento se ofreció asesoramiento sobre el estilo de vida a todos los participantes, independientemente de su grupo de tratamiento inicial. Al final de los 10 años de seguimiento, la incidencia de DM2 en el grupo de intervención intensiva inicial se redujo en un 34% en comparación con el grupo control. Sin embargo, durante el seguimiento tras la intervención, la incidencia de DM2 fue similar en todos los grupos (5,9 por 100 personas/año en el grupo de intervención anterior y un 5,6% en el grupo control con placebo), lo que confirma, según los autores, que el asesoramiento en estilo de vida que se realizó en el grupo control

Tabla 4. Efectividad a largo plazo en los estudios de prevención de la diabetes

Estudio	Intervenciones	n	Duración se la intervención (años)	RRR ^a (%)	Seguimiento (años)	RRR total (%)	RRR ^b (%)
China Da Qing IGT and Diabetes Study ^{12,20}	Dieta	130		31		43	
	Ejercicio	141		46			
	Dieta + ejercicio	126	6	42	20		
	Control	133					
Diabetes Prevention Study ^{13,21} (Finlandia)	Dieta + ejercicio	265		58			
	Control	257	3,2		7	43	36
Diabetes Prevention Program (DPP/DPPOS) ^{14,22}	Dieta + ejercicio	1.079		58		34	0
	Metformina	1.073		31		18	0
	Control	1.082	2,8		10		

^a Reducción del riesgo relativo (RRR) al final de la intervención. ^b Reducción del riesgo en el período de seguimiento. Tabla adaptada de Tuomilehto et al.¹⁹.

inicial fue un éxito, incluso después de varios años de seguimiento sin ningún tipo de intervención activa¹⁹.

Otra cuestión por aclarar es si la intervención sobre estilos de vida para prevenir la DM2 es coste-efectiva desde la perspectiva social y de los sistemas sanitarios públicos. En este sentido, recientemente se han publicado los resultados de un análisis económico por intención de tratar de los estudios DPP/DPPOS²³; durante los 10 años de seguimiento, los costes individuales acumulados, de las intervenciones médicas aplicadas en el estudio, fueron mayores para las MEV que la metformina o el placebo: 4.601, 2.300 y 769 dólares, respectivamente. Los gastos médicos directos, acumulados, de la atención recibida fuera del estudio por los grupos de MEV, metformina y placebo fueron: 24.563, 25.616 y 27.468 dólares, respectivamente. El total de gastos combinados fue mayor para MEV y menor para la metformina y el grupo placebo (29.164 frente a 27.915 y 28.236 dólares, respectivamente). El número de años ganados por la intervención (QALY, *quality-adjusted life years*) acumulados a lo largo de 10 años fue mayor en MEV (6,81) que con metformina (6,69) o placebo (6,67). Con esto se demuestra que la intervención sobre MEV es coste-efectiva desde ambas perspectivas (social y de los sistemas públicos de salud) y que la metformina también ahorra gastos.

Intervenciones basadas en tratamientos farmacológicos

Según se ha comentado anteriormente, una alteración en la función de las células β pancreáticas y un aumento de la resistencia a la insulina son los rasgos característicos de los estados intermedios disglucémicos, por lo que intervenciones que preserven su función y mejoren la resistencia a la insulina tendrán mayores posibilidades de prevenir o retrasar su progresión a DM2. Diversos estudios valoran estas intervenciones (tabla 5).

Inhibidores de las α -glucosidasas

Tanto la acarbosa como la voglibosa (no comercializada en España) han demostrado disminuir la progresión a DM2. Su acción podría explicarse por el aumento de la secreción de las hormonas incretinas, que mejoraría la función de las células β , y por la alteración de la flora intestinal, que mejoraría la tolerancia a la glucosa.

El STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus)²⁵ es el más importante de los estudios realizados con este tipo de fármacos; se trata de un estudio multicéntrico, multinacional y aleatorizado en el que se incluyeron 1.429 personas con ITG o GBA, con un promedio de IMC de 31 kg/m²; el uso de acarbosa disminuyó la progresión a DM2 en un 25% con un NNT para evitar un caso de DM2 durante tres años de 11; sus efectos beneficiosos se observaron en todos los grupos de edad, independientemente del sexo y el IMC; el principal efecto adverso descrito en aquellos que recibieron acarbosa fueron los problemas intestinales (no graves). Además, el estudio demostró una reducción del 49% en el número de eventos cardiovasculares (de infarto de miocardio hasta del 91%).

En el estudio Voglibosa PH-3²⁹ multicéntrico japonés, se consiguió una reducción del 40,5% en la progresión a DM2. El estudio fue detenido y no completó la duración prevista, por lo que no se obtuvieron datos sobre morbilidad cardiovascular.

Agentes para la reducción de peso

El XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects)²⁸, estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, no tiene un diseño específico de prevención; incluyó a 3.305

Tabla 5. Principales estudios de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 con intervención farmacológica

Estudio (año ^a)	n	Intervenciones	Duración (años)	RRR ^b (%)
TRIPOD ²⁴ (1998)	236	Troglitazona Placebo	2,5	58
STOP-NIDDM ²⁵ (2002)	1.429	Acarbosa Placebo	3,3	25
DPP US ^{14,26} (2002)	3.234	Metformina Troglitazona Placebo	2,8 0,9	31 75
XENDOS ²⁷ (2004)	3.304	Orlistat + MEV Placebo + MEV	4 52 (en ITG)	37 (total)
IDPP ¹⁶ (2006)	531	Metformina MEV Metformina + MEV	2,5	26,4 28,5 28,2
DREAM ²⁸ (2006)	5.269	Rosiglitazona Ramipril Placebo	3	62 No significativa
VOGLIBOSA PH-3 ²⁹ (2009)	1.780	Voglibosa	4,01	40,5
NAVIGATOR ^{30,31} (2010)	9.306	Valsartán Nateglinida Placebo	5 +7 (RR = 1,07)	14
CANOE ³² (2010)	207	Rosiglitazona + metformina Placebo	3,9	66
ACT NOW ³³ (2011)	602	Pioglitazona Placebo	2,4	72

^a Año de publicación. ^b Reducción del riesgo relativo (RRR).

ITG: intolerancia a la glucosa; MEV: modificaciones del estilo de vida; RR: riesgo relativo.

personas con un IMC > 30 kg/m² distribuidas en el grupo orlistat + MEV y grupo placebo + MEV, de las cuales el 21% presentaba una ITG. Después de cuatro años de seguimiento se consiguió una reducción global en la progresión a DM2 del 37,3%; considerando sólo los individuos con ITG, la reducción fue del 52%, sin diferencias significativas en los normoglucémicos, con un NNT durante cuatro años para prevenir un caso de DM2 de 10, en el grupo con ITG. La pérdida de peso fue mayor en los tratados con orlistat (5,8 kg frente a 3 kg), por lo que el estudio demostró que el tratamiento combinado, agente reductor de peso + MEV, supone mayor beneficio que sólo las MEV en cuanto a pérdida de peso y mejoras de los factores de RCV.

Glitazonas

Este grupo de fármacos se caracteriza por mejorar la sensibilidad a la insulina, fundamentalmente en el tejido adiposo y muscular; su aparición creó grandes expectativas por su posible papel en la prevención de la DM2. Existen diversos estudios que valoran la utilización de la troglitazona y demuestran su

eficacia para prevenir la DM2 tanto en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (TRIPOD, Troglitazona In the Prevention Of Diabetes) como en individuos con ITG (tabla 5). Pero se retiró del mercado debido a sus efectos hepatotóxicos, por lo que no se insistirá en su valoración. Más tarde se publicó el estudio DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)²⁸, que incluyó a 5.269 participantes con ITG o GBA, con un diseño del estudio factorial 2 × 2, controlado con placebo, multicéntrico y multinacional, que evaluó la eficacia de ramipril y rosiglitazona en un objetivo primario compuesto de aparición de DM2 y muerte de cualquier causa. La utilización de rosiglitazona redujo la mortalidad en un 60% y el riesgo de progresión a DM2 en un 62%, reducción similar a la conseguida con MEV en los estudios comentados en el apartado anterior; por su parte, la utilización del ramipril no disminuyó la progresión a DM2, aunque tuvo efectos beneficiosos sobre el metabolismo hidrocarbonado. Por el contrario, en el objetivo secundario de reducción de eventos cardiovasculares no hubo resultados significativos, aunque aumentó el número de casos de insuficiencia cardíaca congestiva con la intervención de rosiglitazona.

En el ACT NOW (ACTos NOW for prevention of diabetes)³³, estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se examinó la eficacia de la pioglitazona para reducir la progresión a DM2 en 602 individuos con ITG seguidos durante un período de 2,4 años. La reducción del riesgo de progresión a DM2 fue del 72%; además, se produjo una mejoría en el metabolismo hidrocarbonado y otros factores de RCV.

El cese de la intervención tanto en el DREAM como en el ACT NOW se acompañó de una recuperación en la incidencia de diabetes a valores similares a los del grupo placebo. Pese a los buenos resultados conseguidos por este grupo de fármacos, la retirada de la troglitazona por sus problemas de hepatotoxicidad, junto con los efectos adversos de ganancia de peso, edemas y riesgo de fracturas, hicieron que el consenso de la ADA sobre el abordaje de los estados prediabéticos³⁴ no incluyera a este grupo de fármacos. Posteriormente la rosiglitazona se retiró del mercado europeo y se restringió su uso en el mercado americano al relacionarla con problemas cardiovasculares.

Otros fármacos

El análisis *post hoc* de diferentes estudios había sugerido el posible beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en la prevención de la DM2. Como se ha comentado previamente, el ramipril se evaluó en el estudio DREAM con resultado negativo; en el ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) se valoró nuevamente la eficacia del ramipril, el telmisartán o su asociación en pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo elevado de DM2³⁵; no se observó una menor incidencia de nuevos casos de DM2 durante un seguimiento de 56 meses con ninguna de las opciones.

En el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)^{30,31}, aleatorizado y con diseño factorial 2 × 2, se evaluó la eficacia del valsartán y la nateglinida en la prevención de la DM2 en 9.306 participantes con ITG y presencia de enfermedad cardiovascular y/o factores de RCV. Se llevó a cabo un seguimiento durante cinco años para el objetivo de incidencia de DM2 y 6,5 años para valorar su estado vital. El valsartán redujo el riesgo de progresión a DM2 en un modesto 14% (si lo comparamos con los estudios examinados con anterioridad), mientras que la nateglinida aumentó el riesgo de progresión a DM2 en un 7%; ninguno de los dos fármacos redujo el número de eventos cardiovasculares.

Queda pendiente de dilucidar en un futuro la utilidad de los fármacos incretínicos, análogos del péptido-1 similar al glucagón e inhibidores de la enzima dipeptidil peptida-

sa 4, por su efecto en la secreción de insulina y proliferación de las células β , en la prevención de la DM2.

Metformina y prevención de la diabetes mellitus 2

La metformina inhibe la producción hepática de glucosa y la gluconeogénesis de manera que mejora también la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos (músculo) y no estimula su secreción por las células β del páncreas. Es el fármaco más estudiado en prevención de la DM2.

El estudio DPP¹⁴ realizado en Estados Unidos incluye una muestra representativa de la población estadounidense: edad media de 50,6 años, un 68% mujeres y el 57% de los hombres y el 73% de las mujeres tenían un IMC > 30 kg/m². Los 3.234 participantes con alto riesgo de desarrollar diabetes se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos de intervención:

- 1) 1.079 individuos a MEV con el objetivo de conseguir una disminución de peso del 7% (estudio abierto).
- 2) 1.082 a placebo + intervención estándar en estilos de vida, doble ciego.
- 3) 1.073 a recibir metformina (850 mg/12 h) + intervención estándar en estilos de vida, doble ciego.

El período de seguimiento fue de 2,8 años, al interrumpirse el estudio un año antes de lo previsto a causa de los resultados. Se redujo el riesgo de progresión a DM2 en un 31% frente a placebo, con un NNT en tres años de 14 (7 en el grupo de MEV). Hubo buena tolerancia a la metformina durante todo el seguimiento. Analizados los resultados por subgrupos, la edad, el IMC y la glucemia basal presentaban diferencias significativas; así, en los menores de 44 años la reducción era de un 44% con metformina y de un 48% con MEV, en aquellos con IMC > 35 kg/m² fue del 53 y 51% y cuando la glucemia basal era de 110-125 mg/dl la reducción fue del 48 y 63%, respectivamente. Es decir, la metformina fue especialmente útil en pacientes jóvenes, obesos y con GBA. En el Indian Diabetes Prevention Program (IDPP)¹⁶ la dosis utilizada de metformina fue de 250 mg 2 o 3 veces/día, y se compararon 3 estrategias: metformina sola, MEV y metformina + MEV, con una reducción similar del riesgo de DM2 (tabla 5), por lo que en la población india la utilización de dosis más bajas de metformina que las utilizadas en el DPP es tan eficaz como las MEV.

En el seguimiento a 10 años del DPP²² la reducción de la incidencia a DM2 en el grupo de MEV fue del 34% y en el grupo de metformina del 18% respecto al placebo, 10 años después de la aleatorización, aunque la incidencia de diabetes durante el seguimiento fue similar en los tres grupos: 5,9, 4,9 y 5,6 casos por 100 personas/año, respectivamente, manteniéndose la reducción de peso (2,5 kg) conseguida en el gru-

po de metformina durante el estudio respecto al placebo. Los autores consideran que la prevención o el retraso de la DM2 con MEV o metformina pueden persistir durante al menos 10 años. En un análisis reciente³⁶ sobre la seguridad, tolerabilidad, adherencia y mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo (10 años) de la metformina no se identificaron problemas de seguridad ni tolerabilidad, y se mantuvieron las reducciones de peso y perímetro abdominal (sugiriendo pérdida de tejido adiposo) respecto al placebo. Esta persistencia de resultados se relacionó con la adherencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

Los diversos estudios de intervención comentados ponen de manifiesto que es posible prevenir o retrasar la aparición de la DM2. La aproximación inicial debe ser las MEV, ya que incluso pequeños cambios pueden proporcionar resultados significativos. En caso de que estas medidas no sean suficientes, diversas sociedades científicas recomiendan el uso de fármacos en grupos de población específicos.

En 2007, tanto la IDF³⁷ como la ADA³⁴ publicaron sendos documentos de consenso sobre la prevención de la DM2 y el abordaje de los estados prediabéticos en los que diferenciaban entre población general e individuos de alto riesgo de desarrollar diabetes y establecían una serie de medidas de carácter progresivo, desde MEV dirigidas a disminuir el peso corporal entre un 5 y un 10% hasta la utilización de metformina o acarbose (IDF) en los individuos de alto riesgo en los que su uso puede ser coste-efectivo.

CASO CLÍNICO

Motivo de la consulta

Se trata de un paciente varón de 56 años, estadounidense, desplazado temporalmente a nuestro país por motivos laborales, que acude a nuestra consulta por una lumbalgia de características mecánicas para la que se prescribe un tratamiento habitual. Solicita una analítica porque, según manifiesta, en su país le dijeron que era «prediabético», al presentar unas cifras altas de glucosa en una analítica de control. Le aconsejaron modificaciones en su dieta y que realizara una mayor actividad física, lo que ha seguido irregularmente.

Antecedentes familiares

Madre diabética, obesa, murió a los 70 años de accidente cerebrovascular. Padre de origen hispano, también es obeso e hipertenso. Tiene una hermana diabética.

Antecedentes personales

Trabaja en una empresa de calzado, vive solo. Fumador desde los 25 años, actualmente consume 10-12 cigarrillos/día. Apendicectomía a los 30 años. Se le diagnosticó hipertensión arterial hace un año, cuando le detectaron también cifras altas de glucosa que no precisa.

Exploración física

Peso: 96 kg; talla: 172 cm; IMC: 32,5 kg/m²; perímetro de cintura: 106 cm. Presión arterial en la consulta de enfermería: 144/92 mmHg. Índice de tobillo/brazo: 0,94. Sensibilidad conservada. El resto de la exploración fue normal. Electrocardiograma, normal, y fondo de ojo, normal.

Analítica actual

HbA_{1c}: 6,1%; glucemia plasmática en ayunas: 116 mg/dl y 168 mg/dl tras SOG con 75 g de glucosa; colesterol total: 236 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 145 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 54 mg/dl; triglicéridos: 186 mg/dl; creatinina: 0,91 mg/dl; potasio: 4,2 mEq/l; cociente albúmina/creatinina en orina: 25 mg/g. El filtrado glomerular fue de 92 ml/m/1,73 m² estimado según la fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). El RCV estimado según la SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) fue del 7%.

Sigue tratamiento actualmente con 5 mg de ramipril (1-0-0) para su hipertensión arterial.

En resumen, paciente de 56 años, obeso, hipertenso regularmente controlado, con RCV elevado y con riesgo muy alto de progresión a DM2.

Discusión

Ante un paciente de estas características con presencia de ambos estados intermedios del metabolismo hidrocarbonado (GBA e ITG) y basándonos en los resultados de los grandes estudios sobre prevención de la DM2, el abordaje de elección sería introducir MEV para conseguir una disminución de su peso corporal.

Tanto el DPS¹³ como el DPP¹⁴ demostraron que con una reducción de peso de entre el 5 y el 7% lograda mediante una dieta sana, baja en calorías y grasas y rica en fibras, y la realización de actividades físicas, con una duración no inferior a 30

minutos diarios, se conseguía reducir la progresión a DM2 en un 58%. Trasladar las intervenciones de los estudios a la población general es problemático (como sucede en el caso de nuestro paciente) y el uso de fármacos, cuando las medidas mencionadas no son suficientes, resulta controvertido. En este sentido, el documento de consenso de la ADA³⁴ sobre el abordaje de los estados prediabéticos hace una valoración sobre el tema. Considera negativamente la tolerabilidad de algunos de ellos (acarbosea y orlistat) por los problemas gastrointestinales que ocasionan; valora también negativamente la importancia de los efectos adversos de la rosiglitazona (aumento de peso, edemas e incremento de los casos de insuficiencia cardíaca) y sólo recomienda el uso de metformina en los individuos con GBA e ITG más jóvenes (< 60 años) y obesos (IMC \geq 35 kg/m²) basándose en el análisis de algunos subgrupos del estudio DPP¹⁴ en los que el uso del fármaco fue más beneficioso (descrito en el apartado sobre metformina). Dado que los individuos con factores de riesgo asociados para la DM2 –como historia familiar de DM2 en parientes de primer grado, triglicéridos elevados, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo e hipertensión– son más propensos a progresar a DM2, la presencia de uno o más de estos factores pueden contribuir a la decisión de tratar con metformina (tabla 6).

En nuestro paciente, además de insistir en disminuir el peso con dieta y ejercicio, se decidió prescribir metformina (850 mg/12 h), al estar indicado su uso en personas de las mismas características en su país. También se modificó

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento para individuos con GBA/ITG o ambas³⁴

Población	Tratamiento
GBA o ITG	Modificaciones del estilo de vida (reducción del peso de un 5-10% y actividad moderada durante 30 min/día)
GBA e ITG más al menos uno de los siguientes:	Modificaciones del estilo de vida y/o metformina (850 mg/12 h)
<ul style="list-style-type: none"> • < 60 años • IMC \geq 35 kg/m² • Historia familiar: primer grado de diabetes • Triglicéridos elevados • HDL bajas • Hipertensión arterial • HbA_{1c} > 6% 	
GBA: glucemia basal alterada; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice masa corporal; ITG: intolerancia a la glucosa.	

el tratamiento de su hipertensión aumentando la dosis de ramipril a 10 mg, se añadieron 20 mg de simvastatina para tratar su dislipemia por su elevado RCV y se le recomendó nuevamente el abandono del tabaco. Se le citó para su seguimiento en enfermería y revisión en seis meses con analítica para una nueva evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas, 5 ed. Bruselles: International Diabetes Federation; 2011. Disponible en: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/regional-overviews>. Consultado: 27-3-2012.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;28:1039-57.
- American Diabetes Association. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva:WHO; 1999.
- American Diabetes Association. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-7.
- García Soidán FJ. Principales diferencias entre glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa. Av Diabetol 2009;25:104-9.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva:WHO; 2006.
- Valdés S, Delgado E. Epidemiología de la prediabetes en España. Av Diabetol 2009;25:99-104.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetología 2012;55(1):88-93.
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people

- with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
13. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
 14. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
 15. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
 16. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
 17. Artola Menéndez S. Prevención de la diabetes tipo 2 basada en la terapia nutricional y/o el aumento de actividad física. *Av Diabetol* 2009;25:110-6.
 18. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.
 19. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindstrom J. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention: time to expand the efforts. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S210-4.
 20. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.
 21. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
 22. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
 23. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723-30.
 24. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19:217-31.
 25. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-207.
 26. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005;54:1150-6.
 27. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomised study of Orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
 28. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
 29. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607-14.
 30. The Navigator Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477-90.
 31. The Navigator Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463-76.
 32. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010;376:103-11.
 33. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
 34. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
 35. Giménez Álvarez M, Conget Donlo I. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 basada en la intervención farmacológica. *Av Diabetol* 2009;25:117-23.
 36. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
 37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007;24:451-63.