

# 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 menor<sup>1</sup>.

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 Group<sup>2</sup>, 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 1997<sup>3</sup>, remite a una glucemia

plasmática en ayunas de entre 110 y 126 mg/dl (adoptado por la OMS en su informe de 1999<sup>4</sup> y modificado en 2003 por la ADA<sup>5</sup> 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 diferentes<sup>6</sup>. 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 2010<sup>7</sup>, la ADA introdujo una nueva categoría de riesgo de diabetes basada en los valores de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) que identificaba a las personas con valores del 5,7–6,4% de HbA<sub>1c</sub> como de alto riesgo de padecer diabetes en el futuro. Las diferentes categorías de riesgo elevado de diabetes se describen en la tabla 1<sup>4,5,7</sup>. El hecho de no cambiar la OMS y la IDF<sup>8</sup> 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)<sup>1</sup>. Los diferentes estudios epidemiológicos realizados en España (la mayoría con criterios de la OMS de 1999<sup>4</sup>) 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) III<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Categorías de riesgo elevado de diabetes. Valores glucémicos y de HbA<sub>1c</sub> según la OMS (1999)<sup>4</sup> y la ADA (2003<sup>5</sup> y 2010<sup>7</sup>)

Categoría	Test		HbA <sub>1c</sub>
	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 <sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>: 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
<b>De un vistazo</b>		
Población mundial total (miles de millones)	7,0	8,3
Población adulta (20-79 años, miles de millones)	4,4	5,6
<b>Diabetes e ITG (20-79 años)</b>		
<b>Diabetes</b>		
Prevalencia mundial (%)	8,3	9,9
Prevalencia comparativa (%)	8,5	8,9
Número de personas con diabetes (millones)	366	552
<b>ITG</b>		
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.es<sup>10</sup> (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 1999<sup>4</sup>) 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 1999<sup>4</sup>, 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 DM2<sup>6</sup>.

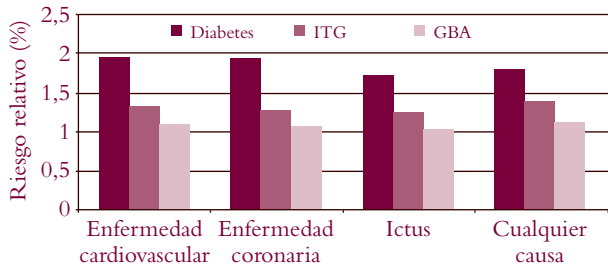
En 2003, la ADA redujo el valor diagnóstico de la GBA de 110 a 100 mg/dl con el fin de mejorar su sensibilidad equiparándola a la de la IGT y poder evitar la realización de una SOG. Con los nuevos criterios de la ADA se ha igualado la sensibilidad de ambas definiciones, pero se ha reducido considerablemente 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<sup>6,11</sup> (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 DECODE<sup>11</sup>



(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) finlandés<sup>13</sup>, 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.<sup>18</sup> 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 plazo<sup>19</sup>.

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<sup>12,20</sup> 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/m<sup>2</sup>), 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 finlandés<sup>21</sup>, 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)<sup>14</sup>, 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 <sup>a</sup> (RRR %)
China Da Qing IGT and Diabetes Study <sup>12</sup>	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) <sup>13</sup>	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 <sup>2</sup> Con ITG	3,2	58 NNT = 22
Diabetes Prevention Program (DPP) <sup>14</sup>	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 <sup>15</sup>	Japón	2005	Ensayo clínico abierto	Recomendaciones de dieta y ejercicio cada 3-4 meses para conseguir un IMC < 24 kg/m <sup>2</sup> en control y < 22 kg/m <sup>2</sup> en intensivo	n = 458 varones con ITG Intervención estándar = 356 Activa = 102	3,64	67,4
Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) <sup>16</sup>	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)

<sup>a</sup> RRR: disminución del riesgo relativo de progresión a diabetes. Tabla adaptada de Artola<sup>17</sup>.

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

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

inicial fue un éxito, incluso después de varios años de seguimiento sin ningún tipo de intervención activa<sup>19</sup>.

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/DPPOS<sup>23</sup>; 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  $\beta$  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 $\alpha$ -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  $\beta$ , 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)<sup>25</sup> 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/m<sup>2</sup>; 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-3<sup>29</sup> 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)<sup>28</sup>, 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 <sup>a</sup> )	n	Intervenciones	Duración (años)	RRR <sup>b</sup> (%)
TRIPOD <sup>24</sup> (1998)	236	Troglitazona Placebo	2,5	58
STOP-NIDDM <sup>25</sup> (2002)	1.429	Acarbosa Placebo	3,3	25
DPP US <sup>14,26</sup> (2002)	3.234	Metformina Troglitazona Placebo	2,8 0,9	31 75
XENDOS <sup>27</sup> (2004)	3.304	Orlistat + MEV Placebo + MEV	4 52 (en ITG)	37 (total)
IDPP <sup>16</sup> (2006)	531	Metformina MEV Metformina + MEV	2,5	26,4 28,5 28,2
DREAM <sup>28</sup> (2006)	5.269	Rosiglitazona Ramipril Placebo	3	62 No significativa
VOGLIBOSA PH-3 <sup>29</sup> (2009)	1.780	Voglibosa	4,01	40,5
NAVIGATOR <sup>30,31</sup> (2010)	9.306	Valsartán Nateglinida Placebo	5 +7 (RR = 1,07)	14
CANOE <sup>32</sup> (2010)	207	Rosiglitazona + metformina Placebo	3,9	66
ACT NOW <sup>33</sup> (2011)	602	Pioglitazona Placebo	2,4	72

<sup>a</sup> Año de publicación. <sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup> 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, Troglitazone 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)<sup>28</sup>, 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)<sup>33</sup>, 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 prediabéticos<sup>34</sup> 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 DM2<sup>35</sup>; 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)<sup>30,31</sup>, 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  $\beta$ , 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  $\beta$  del páncreas. Es el fármaco más estudiado en prevención de la DM2.

El estudio DPP<sup>14</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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)<sup>16</sup> 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 DPP<sup>22</sup> 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 reciente<sup>36</sup> 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 IDF<sup>37</sup> como la ADA<sup>34</sup> 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/m<sup>2</sup>; 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<sub>1c</sub>: 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 m<sup>2</sup> 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 DPS<sup>13</sup> como el DPP<sup>14</sup> 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 ADA<sup>34</sup> 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/m<sup>2</sup>) basándose en el análisis de algunos subgrupos del estudio DPP<sup>14</sup> 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 ambas<sup>34</sup>

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"> <li>• &lt; 60 años</li> <li>• IMC <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Historia familiar: primer grado de diabetes</li> <li>• Triglicéridos elevados</li> <li>• HDL bajas</li> <li>• Hipertensión arterial</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> &gt; 6%</li> </ul>	
GBA: glucemia basal alterada; HbA <sub>1c</sub> : 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.