

Seminarios de diabetes

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 basada en la intervención farmacológica

Pharmacologic interventions to prevent type 2 diabetes

M. Giménez Álvarez, I. Conget Donlo

Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic i Universitari. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas (CIBERDM). Barcelona

Resumen

Si nos basamos en los resultados de los grandes estudios sobre prevención de diabetes, no cabe duda de que la aproximación inicial de elección debería ser efectuar cambios saludables en el estilo de vida. Uno se pregunta si la implementación de los protocolos de estos estudios es extensible a la práctica cotidiana. Sin embargo, la eficacia que han demostrado en cuanto a prevención de diabetes es tan grande, que cualquier pequeño cambio en el estilo de vida podría ofrecer resultados significativos. No existe consenso a la hora de decidir si debemos o no utilizar fármacos cuando estas medidas no son suficientes. Durante los últimos años, han aparecido múltiples estudios que han utilizado fármacos con este propósito. En 2007, se posicionaron por primera vez tres sociedades científicas que contemplaron la utilización de algunos de ellos en personas de alto riesgo en las que los cambios en el estilo de vida se consideran, *a priori*, ineficaces. Con la certeza inicial de que podemos prevenir la diabetes tipo 2 (DM2), deberemos esperar a la aparición de nuevos estudios en los próximos años que intentarán corroborar y complementar lo que hasta la fecha conocemos.

Palabras clave: diabetes tipo 2, prevención, cambios en el estilo de vida, acarbose, metformina.

Abstract

Considering the results from the largest studies in type 2 diabetes prevention, there's no doubt that the first treatment option in this subset of patients should be promoting lifestyle changes. However, assuming what the large trials defined as lifestyle changes, the question is if these measures are reliable to be applied in the general population. Nevertheless, lifestyle changes are so effective in diabetes prevention that any change, even modest, could derive in positive results. There's also no consensus about what drug should be used first, in which patients and how long. The recent success of some of them, forced that in 2007 three scientific societies propose the use of two of these drugs (metformin or acarbose) in subjects at high risk, in which lifestyle changes didn't achieve the expected goals. Considering that there's a chance for preventing type 2 diabetes, we are still waiting for the results of upcoming studies which will confirm or complement what is known up-to-date on diabetes prevention.

Keywords: type 2 diabetes, prevention, lifestyle changes, acarbose, metformin.

*Fecha de recepción: 7 de enero de 2009.
Fecha de aceptación: 13 de enero de 2009.*

Correspondencia:

M. Giménez Álvarez. Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic i Universitari. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: gimenez@clinic.ub.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP: Diabetes Prevention Program; DREAM: Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication; GBA: glucemia basal alterada; IDDP-1: Indian Diabetes Prevention Program 1; IMC: índice de masa corporal; ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial; PIPOD: Pioglitazone in the prevention of Diabetes; TDG: tolerancia disminuida a la glucosa oral; TRIPOD: Troglitazone in prevention of Diabetes; STOP-NIDDM: Study to Prevent non Insulin Dependent Diabetes Mellitus; XENDOS: Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos^{1,2}. Teniendo en cuenta las cifras que caracterizan a la diabetes tipo 2 (DM2), ésta supone hoy en día un problema sanitario y socioeconómico de primera magnitud. Además, incluso en las mejores previsiones, estas cifras van a adquirir en todo el planeta tintes de verdadera epidemia en el futuro más cercano³. Nos encontramos frente a una enfermedad po-

tencialmente grave y asintomática, es decir, desconocida por el paciente en la mayoría de los casos, que con frecuencia ya viene acompañada en el momento del diagnóstico por la presencia de complicaciones crónicas (micro y macrovasculares). No hay que olvidar, además, que las situaciones intermedias entre la normalidad y la DM no son sólo situaciones de riesgo evidente para desarrollar esta enfermedad. Existen multitud de evidencias epidemiológicas que demuestran que, en aquellas situaciones que cursan con glucemias entre la normalidad y la diabetes, el riesgo de presentar algún episodio de enfermedad cardiovascular (ECV) está sustancialmente aumentado⁴. Si tenemos en cuenta que las alteraciones en la tolerancia a la glucosa forman parte y frecuentemente se acompañan de otros componentes del denominado síndrome metabólico, estos hallazgos son fácilmente comprensibles.

No cabe duda de que, cuando se evalúan los estudios de prevención de DM, la aproximación inicial de elección sería la implementación de cambios saludables en el estilo de vida. Bien es cierto que, cuando se analiza lo que se entiende y se aplica como «cambios intensivos en el estilo de vida» en los grandes estudios de prevención, uno se pregunta si estos protocolos son extensibles a la práctica cotidiana. No obstante, si tenemos en cuenta la eficacia tan considerable que han demostrado, cualquier cambio, por pequeño que sea, puede ofrecernos resultados clínicamente significativos. Hoy en día no existe consenso en cuanto a si usar o no fármacos en caso de que las medidas anteriormente mencionadas no sean suficientes. Tampoco existe consenso sobre qué fármaco usar primero, en qué tipo de pacientes y durante cuánto tiempo.

Estudios de prevención de diabetes con intervenciones farmacológicas

Aunque existían antecedentes de estudios directamente encaminados a prevenir la DM2 y de otros estudios que, en análisis *post hoc*, se habían detenido en este tema, no es hasta mediados de 2001 cuando, de manera sucesiva, salen a la luz los resultados de cuatro estudios, aleatorizados y controlados, en individuos con tolerancia disminuida a la glucosa (TDG) y glucemia basal alterada (GBA), cuyo objetivo primario era evaluar diferentes estrategias dirigidas a prevenir la DM2. Los cuatro estudios incluyeron el número imprescindible de pacientes que asegura una alta fiabilidad de los resultados obtenidos. Además, de manera casi simultánea, se publicaron

Tabla 1. Características y resultados de los principales estudios de prevención de diabetes tipo 2 con intervención farmacológica en sujetos con TDG

Estudio	n	Intervención	Efecto de la intervención (NNT)
DPP ⁵	3.234	Placebo	
		Metformina	-31%/14
		Cambios estilo de vida	-58%/7
I-DPP-1 ⁷	531	Placebo	
		Metformina	-26,4%/6,9
		Cambios estilo de vida	-28,5%/6,4
		Combinación de ambos	-28,2%/6,5
STOP-NIDDM ⁸	1.429	Placebo	
		Acarbosa	-25%/11
XENDOS ¹⁰	3.304	Placebo + cambios estilo de vida	
		Orlistat + cambios estilo de vida	-37%/36
TRIPOD ¹¹	236	Placebo	
		Troglitazona	-58%/6
DREAM ¹⁴	5.269	Placebo	
		Rosiglitazona	-62%/7

TDG: tolerancia disminuida a la glucosa oral. NNT: número de individuos que es preciso tratar para prevenir un caso.

los resultados de otros dos grandes estudios en los que, aunque la presencia de TDG no fue un requisito, se evaluaron diferentes estrategias de prevención de la enfermedad en individuos de alto riesgo para padecerla. Los resultados de estos últimos estudios fueron el espaldarazo final al convencimiento de que la DM2 es una enfermedad que puede y debe prevenirse (tabla 1).

Se han estudiado diversos fármacos para evaluar la prevención de nuevos casos de DM en individuos con estados intermedios entre la normalidad y la DM2. Entre estos fármacos, destacan algunos que habitualmente son utilizados para tratar la DM *per se* (metformina, acarbosa y glitazonas) y otros utilizados como fármacos para la reducción de peso (orlistat).

Metformina

Es, sin ninguna duda, el fármaco más estudiado en lo que a prevención de DM se refiere. La cohorte de pacientes más numerosa evaluada en estudios de intervención con este fármaco es la incluida en el estudio Diabetes Prevention Program (DPP)⁵. Los individuos incluidos

en el estudio representaban a la población americana y a sus diferentes orígenes: edad promedio 50,6 años, alrededor del 70% eran mujeres, el 57% de los hombres y el 73% de las mujeres eran obesos (índice de masa corporal [IMC]: $>30 \text{ kg/m}^2$), el 70% tenía historia familiar de DM2 y el 30% de hipertensión arterial, y alrededor de una tercera parte de ellos presentaba alteraciones del metabolismo lipídico. Además, la glucemia en ayunas debía estar entre 95 y 125 mg/dL. En resumen, se trataba de individuos de alto riesgo con TDG.

Los 3.234 pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en tres tipos de intervención: a) un grupo a cambios intensivos en el estilo de vida (estudio abierto, 1.079 individuos); b) un grupo a placebo (1.082 sujetos), y c) un tercero a recibir metformina 850 mg/12 h (estos dos últimos, a doble ciego: 1.073 sujetos). Ante los resultados obtenidos, el periodo de seguimiento del estudio DPP se interrumpió un año antes de lo estipulado en el protocolo inicial, y finalizó con un periodo de seguimiento medio de 2,8 años. El cumplimiento terapéutico con metformina resultó excelente durante el estudio y, a pesar de los efectos gastrointestinales previsible y de la dosificación del fármaco, éste redujo el riesgo relativo de DM en un 31% frente a placebo.

Mientras que el origen étnico y el género de los sujetos no influyeron significativamente en los resultados de las intervenciones efectuadas en el estudio DPP, los efectos de la edad de los pacientes, del IMC y de la cifra de glucemia basal merecen un comentario aparte. En los individuos más jóvenes (especialmente en aquellos ≤ 44 años) metformina fue igual de eficaz que las medidas sobre el estilo de vida (44 y 48% de reducción, respectivamente), mientras que los beneficios obtenidos en los sujetos con una edad superior a los 60 años fueron poco importantes. También se observaron mayores beneficios con metformina en aquellos individuos con una obesidad de grado II (51% de reducción con respecto a placebo). En cuanto a la influencia de las cifras de glucemia en ayunas, cabe resaltar que la mayor reducción en la aparición de DM2 con metformina se dio en aquellos individuos con una glucemia entre 110 y 125 mg/dL (48%), muy similar al 63% obtenido por los cambios en el estilo de vida⁶. En resumen, metformina es especialmente útil en pacientes jóvenes, obesos y que presentan GBA.

Más recientemente se han publicado los resultados de dos estudios realizados en India y China, en los que se

notificaron resultados similares utilizando 250 mg de metformina (2 o 3 veces al día). El Indian Diabetes Prevention Program 1 (I-DPP-1)⁷ pone de manifiesto, por primera vez, que la combinación de metformina y cambios en el estilo de vida no es más eficaz que la utilización única de estos últimos. En segundo lugar, demuestra que, al menos en la población india, la utilización de metformina en dosis más bajas que las utilizadas en el DPP es tan eficaz como los cambios saludables en el estilo de vida. Y en tercer y último lugar, este estudio sugiere que la eficacia de los cambios en el estilo de vida en este tipo de población es muy inferior a la observada en otros estudios (reducción de los nuevos casos de DM2 de un 28%).

Acarbosa

El inhibidor de las alfa glucosidasas, acarbosa, también ha sido evaluado en numerosos estudios de prevención de DM2. El más notable de ellos es el Study to Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM trial)⁸. Se trata de un estudio internacional (Canadá, España, Alemania, Austria, Israel y Escandinavia), multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la utilidad de acarbosa a la hora de prevenir o retrasar la conversión de TDG a DM2. Para ello se incluyeron 1.429 individuos (IMC promedio: 31 kg/m^2 ; edad promedio: 55 años; 50% mujeres) con TDG y que, además, presentaban una glucemia en ayunas $>100 \text{ mg/dL}$. El uso de acarbosa disminuyó la aparición de DM2 en un 25% durante un tiempo de seguimiento medio de 3,3 años. El número de pacientes que tratar durante 3 años para prevenir un caso de DM2 fue de 11. Asimismo, aumentó la tasa de normalización de la tolerancia oral a la glucosa. Es necesario subrayar que los efectos beneficiosos de acarbosa se obtuvieron en todos los grupos de edad incluidos (40-70 años), en ambos sexos y en cualquier valor de IMC. Aunque los efectos adversos (principalmente gastrointestinales) fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron acarbosa, en ningún caso se observó ningún efecto adverso grave.

Por otro lado, teniendo en cuenta que los episodios cardiovasculares son la principal causa de muerte de los pacientes con DM2 y que en gran medida son estas muertes las que justifican el exceso de coste que representa para los sistemas sanitarios, es lógico que la posibilidad de prevenir la DM2 nos lleve a buscar la reducción en la incidencia de ECV. La mayoría de los estudios dirigidos a prevenir la enfermedad han demostrado que esta pre-

vención se asocia a una mejoría en otros factores de riesgo cardiovasculares. Sin embargo, sólo el STOP-NIDDM demostró (en un objetivo secundario del estudio, eso sí) una reducción del 49% en la aparición de cualquier episodio cardiovascular y de infarto de hasta un 91% asociado al uso de acarbosa⁹.

Agentes para la reducción de peso: orlistat

En el Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study (XENDOS)¹⁰ se incluyeron 3.305 pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m². De manera aleatoria, se distribuyeron a un brazo de intervención con cambios en el estilo de vida y orlistat (120 mg/3 veces al día) o a la utilización de dichos cambios en el estilo de vida junto con placebo. El 79% de los pacientes incluidos tenían una tolerancia oral a la glucosa normal, y un 21% presentaba una TDG. Después de 4 años de tratamiento, la incidencia acumulada de DM2 en los pacientes que recibieron placebo fue del 9%, mientras que en los que recibieron orlistat fue del 6,2%. Estos datos suponen una reducción en el riesgo de un 37,3%. La utilización de orlistat se asoció a una reducción promedio en el peso de 5,8 kg, en comparación con los 3 kg obtenidos en el grupo que realizó sólo cambios en el estilo de vida. Los datos del estudio XENDOS indican, una vez más, la estrecha relación existente entre la presencia de obesidad y el riesgo de desarrollar DM2.

Glitazonas

Las propiedades sensibilizadoras a la insulina de las glitazonas generaron desde su aparición un entusiasmo general por su posible papel en la prevención de la DM. En el estudio Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD)¹¹, se valoró la utilización de troglitazona para la prevención de DM en 266 pacientes de origen hispanoamericano con antecedentes de diabetes gestacional previa. A las pacientes se les administró troglitazona o placebo de manera aleatorizada (400 mg/día). Durante 30 meses de seguimiento (mediana), la incidencia anual de DM2 fue de 12,1% en el grupo placebo y de 5,4% en el de mujeres que recibieron troglitazona. Es decir, la utilización del fármaco redujo la aparición de DM2 en un 51%. Cabe señalar que troglitazona fue retirada del mercado por sus efectos hepatotóxicos.

Recientemente, este mismo grupo y con aquellas pacientes que finalizaron el estudio TRIPOD sin DM2 (89 mujeres) optó por utilizar pioglitazona en un estudio abierto y observacional, con el fin de valorar sus efectos en la

función betapancreática, en la sensibilidad a la insulina y en la incidencia de DM2. Se trata del estudio Pioglitazone in the Prevention of Diabetes (PIPOD)¹². Con la precaución con la que deben tomarse los resultados de un estudio de estas características, los autores demostraron efectos beneficiosos sobre aquellos parámetros involucrados en la patogenia de la DM2.

Posteriormente, el estudio Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)^{13,14} incluyó 5.269 participantes (24.872 individuos cribados) de población originaria de cuatro de los cinco continentes para comparar simultáneamente rosiglitazona y ramipril. Se trata de un estudio de diseño 2 \times 2 factorial, controlado con placebo, multicéntrico y de participación internacional (21 países), que incluyó a pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa oral y/o glucemia alterada en ayunas. En este estudio se evaluó la eficacia de ramipril y rosiglitazona en un objetivo primario compuesto por la aparición de DM2 y muerte por cualquier causa. Como cabía esperar en un estudio de estas características, también se incluyeron toda una serie de objetivos secundarios, entre los que destacaban los de tipo cardiovascular y renal. El tipo de participantes fue muy similar al que se había incluido en estudios previos de esta clase: pacientes de entre 50 y 60 años, con sobrepeso u obesidad y con la presencia muy frecuente de hipertensión arterial, dislipemia y otros rasgos que componen el denominado «síndrome metabólico».

En el caso de la eficacia de ramipril, y en clara discrepancia con lo que se podía esperar por los resultados de estudios previos, la utilización de este fármaco antihipertensivo no disminuyó la aparición de nuevos casos de DM2. Sea como sea, cabe señalar que ramipril tuvo efectos beneficiosos sobre el metabolismo hidrocarbonado que deben tenerse en cuenta. El caso de rosiglitazona fue completamente opuesto. La utilización de esta glitazona disminuyó la aparición de DM2 y la incidencia de muerte (objetivo primario) en un 60%, y la incidencia de nuevos casos de DM2 de manera aislada en un 62%. Es decir, una reducción de igual magnitud a la obtenida por los cambios del estilo de vida en estudios previamente publicados. Merece la pena resaltar que este efecto se produjo por igual en hombres y mujeres, fuese cual fuese la edad, el continente de procedencia, la alteración de la tolerancia a la glucosa, el peso y la localización de la adiposidad de los participantes. En el conglomerado de episodios cardiovasculares que componían el objetivo

secundario, no hubo resultados significativos. Sin embargo, hay que mencionar que en el grupo que recibió rosiglitazona se observaron 14 casos de fallo cardíaco congestivo, frente a sólo 2 en el grupo placebo.

Otros fármacos

El análisis *post hoc* de diferentes estudios había sugerido el posible beneficio de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la prevención de la DM. Ramipril fue evaluado en el estudio DREAM con resultados negativos al respecto, como se ha comentado antes. En la misma línea, un objetivo secundario del estudio ONTARGET¹⁵ evaluó nuevamente la eficacia de ramipril y de telmisartán en pacientes con enfermedad vascular o riesgo elevado de DM. En este subestudio, se incluyeron 5.427 pacientes del grupo tratado con ramipril, 5.294 del grupo con telmisartán y 5.280 del grupo de tratamiento combinado. Sin embargo, ninguno de los fármacos en monoterapia ni la combinación de ambos se asoció a una menor incidencia de nuevos casos de DM durante un seguimiento medio de 56 meses.

También de manera *post hoc*, el West of Scotland Coronary Prevention Study¹⁶ sugirió que la utilización de pravastatina podría tener un beneficio potencial en la prevención de la DM. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido valorada por ningún ensayo clínico aleatorizado¹⁷⁻¹⁹.

Por último, estudios preliminares *in vitro* que utilizaron nuevas terapias para el tratamiento de la DM2, como los análogos de GLP-1 (exenatida) o los inhibidores del DPP-IV, sugieren que estas terapias no sólo mejoran la secreción de insulina, sino que también promueven la proliferación de las células beta²⁰. De este modo, cabe la posibilidad de que estos agentes sean también útiles al respecto, aunque deberemos esperar a la aparición de ensayos clínicos específicamente diseñados para responder a esta pregunta.

Consideraciones finales

No hay duda alguna de que hoy en día no nos equivocamos si afirmamos que podemos retrasar la aparición de la DM2 con la combinación de hábitos de vida saludables y algunos fármacos²¹. Sin embargo, hay que señalar también que este efecto beneficioso se ha demostrado en grupos de población muy específicos, como sujetos con sobrepeso/obesidad, de alrededor de 50 años y con alte-

raciones intermedias de la tolerancia oral a la glucosa. La extensión de estos resultados a otras poblaciones no puede realizarse a la ligera.

Aunque para algunos sólo se trata de una discusión «semántica», es cierto que ninguna de las intervenciones hasta ahora empleadas aplana la curva de incidencia de DM2 en los estudios de prevención realizados en individuos con TDG. Es decir, la historia natural de la enfermedad, aunque enlentecida, progresa inexorablemente. Además, el hecho de emplear fármacos utilizados en el tratamiento de la DM2 una vez establecida, complica todavía más la discusión. Merece la pena destacar que, aunque repetidamente se menciona que los efectos positivos de una glitazona a la hora de prevenir la aparición de DM2 en un grupo de mujeres hispanas permanecen incluso cuando se retira el fármaco (estudio TRIPOD), el número de individuos incluidos y el número mínimo de nuevos casos de DM2 no permite establecer una conclusión definitiva al respecto¹¹. Un total de 1.274 pacientes del estudio DPP aleatorizados a placebo o metformina participaron en un «periodo de lavado» al finalizar el estudio. Dos semanas después de dejar ambos tratamientos, se evaluó el estado de tolerancia a los hidratos de carbono en estos sujetos. La tasa de conversión de TDG a DM2 tras considerar los periodos de estudio y lavado continuó siendo significativamente inferior en el grupo de metformina²². En resumen, sólo una parte del efecto «preventivo» obtenido con metformina puede atribuirse a sus efectos puramente farmacológicos sobre la glucemia. En el estudio STOP-NIDDM y en el DREAM, los resultados en dicho sentido fueron muy similares. Es decir, una vez suspendido el fármaco, su efecto se atenúa y el proceso fisiopatológico que subyace se reanuda a su velocidad habitual.

La postura de las sociedades científicas

No cabe duda de que, basándonos en los resultados de los estudios mencionados, la aproximación inicial de elección en la prevención de la DM2 es efectuar cambios saludables en el estilo de vida²³. Aun así, también es cierto que, al analizar críticamente lo que se entiende y aplica como cambios intensivos del estilo de vida en los grandes estudios de prevención, uno debe preguntarse si estos protocolos son extensibles a la práctica cotidiana. No obstante, su eficacia es tal que cualquier cambio, por pequeño que sea, puede ofrecernos resultados clínicamente significativos. Sea como sea, no existe consen-

so respecto a si usar o no fármacos en caso de que las medidas antes mencionadas no sean suficientes, y tampoco sobre qué fármaco usar primero, en quiénes y durante cuánto tiempo²⁴.

En 2007, la International Diabetes Federation publicó por primera vez un documento de consenso sobre la prevención de la DM2. En él se establece una propuesta de plan basado en el control de los factores de riesgo modificables en las personas con un elevado riesgo de desarrollar DM2 y en la población general. Según sea el grupo de riesgo, se establecen unas medidas de utilización progresiva y se contempla la utilización de fármacos (metformina y acarbosa) en aquellas personas de elevado riesgo en las que los cambios en el estilo de vida se consideran ineficaces²⁵. La American Diabetes Association ya hace algunos años que en sus recomendaciones generales se pronuncia de manera similar, e incluye como factible la utilización de metformina²⁶. Por último, en el consenso de 2008 entre la American Association of Clinical Endocrinologist y el American College of Endocrinology, se contempla la intervención farmacológica en situaciones similares mediante la utilización de diversos fármacos, a saber: metformina, acarbosa, orlistat o glitazonas²⁷.

Conclusiones

Con la certeza inicial de que debemos y podemos prevenir la DM2, durante los próximos años vamos a asistir a la publicación de diversos estudios que tratarán de corroborar y complementar lo que hasta la fecha conocemos sobre la prevención de la DM2. En casi todos ellos se ha producido un cambio sustancial de aproximación al problema, dado que, de modo específico, se ha incluido como objetivo primario la prevención de la enfermedad cardiovascular. El estudio NAVIGATOR, que utiliza nateglinida y valsartán, el estudio ORIGIN, con insulina glargina, el estudio CANOE, que utiliza rosiglitazona y metformina, y el estudio ACT-ON, que analiza los efectos de pioglitazona, son algunos de ellos. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

M. Giménez ha impartido conferencias para Glaxo-Smith-Kline y Merck-Sharp-Dhome. I. Conget ha dado conferencias para Glaxo-Smith-Kline, Merck-Sharp-Dhome, Novartis, Sanofi-Aventis y Eli-Lilly, y ha formado parte del Comité de Dirección de los estudios STOP-NIDDM y DREAM.

Consideraciones prácticas

- La aproximación inicial de elección en la prevención de la diabetes tipo 2 es efectuar cambios saludables en el estilo de vida. Por su eficacia, cualquier pequeño cambio puede ofrecer resultados clínicamente significativos.
- Actualmente, algunas sociedades científicas, como la IDF, la ADA o la ACE/AACE, contemplan la utilización de fármacos (metformina, acarbosa) en aquellas personas de elevado riesgo en las que los cambios en el estilo de vida se consideran ineficaces.
- Metformina es especialmente útil en pacientes jóvenes, obesos y con GBA, aunque se le atribuye tan sólo una parte del efecto «preventivo» obtenido a sus efectos sobre la glucemia.

Bibliografía

1. Conget I. Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:528-38.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998;21:1414-31.
4. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet.* 1999;354:617-21.
5. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. The 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.
6. Conget I, Pellitero S. Metformina y prevención de la diabetes mellitus. Actualización de metformina en el síndrome metabólico. *Med Clin (Barc).* 2004;5:23-7.
7. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The IDPP shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia.* 2006;49:289-97.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM Trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
10. 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.
11. 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.
12. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-22.
 13. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. The DREAM trial investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;114:1551-62.
 14. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. The DREAM 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.
 15. Yusuf S, Teo KK, Poque J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. The ONTARGET trial investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
 16. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2001;103:357-62.
 17. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
 18. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care*. 2003;26:2713-21.
 19. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs*. 2004;64:43-60.
 20. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:933-44.
 21. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
 22. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*. 2003;26:977-80.
 23. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio 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;368:1673-79.
 24. Costa A, Conget I, Gomis R. Impaired glucose tolerance. Is there a case for pharmacological intervention? *Treat Endocrinol*. 2002;1:205-10.
 25. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2008;24:451-63.
 26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31:S12-S54.
 27. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y, et al. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocr Pract*. 2007;13(3):260-8.