

Tratamiento farmacológico de la prediabetes

Pharmacological treatment of prediabetes

Arturo Hernández Yero,^I Omaidá Torres Herrera,^{II} Bertha Carrasco Martínez,^{III} Alfredo Nasiff Hadad,^{IV} Lizet Castelo Elías-Calles,^V Luís Pérez Pérez,^{VI} Frank Fernández Valdés^{VII}

^IEspecialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Ciencias en Longevidad. Hospital Universitario "Julio Trigo". La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Hospital Universitario "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Titular. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^VEspecialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VI}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{VII}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Hospital Universitario "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Los cambios en el estilo de vida se mantienen como la primera línea de tratamiento en los pacientes con prediabetes;^{1,2} no obstante, como mantener esos cambios conductuales resulta difícil, el empleo de medicamentos que refuercen la posibilidad de la prevención y eviten la evolución a la diabetes, es algo que se ha venido planteando e investigando en los últimos años.^{2,3}

Los grupos de fármacos orales que se emplean en la actualidad para tratar la DM 2, al menos en principio, se pudieran considerar para su empleo en la prevención en determinados grupos de riesgo para padecer la enfermedad, como serían las personas obesas, las mujeres que hayan padecido una diabetes gestacional, las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, los antecedentes de familiares con diabetes, así como las personas con tolerancia a la glucosa alterada, glucosa alterada de ayunas o ambas.^{4,5} Estos fármacos se agrupan de acuerdo con sus mecanismos de acción en:

- Biguanidas (metformina)

- Sulfonilureas
- Inhibidores de las alfa-glucoidasas intestinales
- Meglitinidas
- Medicamentos con efecto incretinas

Biguanidas (metformina)

La metformina ha sido la biguanida que más se ha utilizado, ya que otras, como la fenformina, fueron retiradas del mercado hace años por sus efectos adversos. En la actualidad la metformina es un fármaco de amplio uso mundial en la regulación de la glucemia de personas con DM. Hace más de 40 años que se utiliza en Europa.⁶

Mecanismo de acción: la metformina (N-1,1-dimetil guanidina) posee una cadena lateral corta, que la hace menos lipofílica, y por tanto, con menor afinidad por las membranas mitocondriales. Se absorbe principalmente en el intestino delgado, y no se une a proteínas plasmáticas, ni se metaboliza en el hígado como la fenformina. El pico de concentración en plasma se alcanza entre 1 y 2 h después de su ingestión. Su vida media plasmática oscila entre 1,5 a 4,9 h. A las 12 h de la administración por vía oral el 90 % se habrá eliminado en orina, por filtración glomerular y secreción tubular.

Estudios más recientes señalan que la metformina incrementa la actividad de la enzima proteinkinasa del monofosfato de adenosina (AMP) activado, inhibe la glucólisis aeróbica en el músculo esquelético y favorece la glucólisis anaeróbica, por lo tanto, incrementa el consumo de glucosa por este órgano. A nivel hepático inhibe la gluconeogénesis.

La actividad clínica principal de la metformina es reducir la resistencia hepática a la insulina, y por consiguiente, la gluconeogénesis y la producción de glucosa. Más inconsistentemente se ha demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. La metformina no incrementa la secreción de insulina, ni produce hipoglucemia. Se informa que disminuye levemente la absorción intestinal de glucosa, y que puede favorecer la pérdida de peso.⁶

En tratamientos a largo plazo, sobre todo en pacientes con hiperglucemia importante, provoca una reducción del 10 al 20 % en los niveles de triglicéridos, ya que disminuye la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, y se reporta una ligera disminución en los niveles de colesterol total y una pequeña elevación en las cifras de colesterol HDL (5 al 10 %). También se ha descrito una mayor actividad fibrinolítica y pequeñas reducciones en las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I, así como efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular y algunos parámetros cardiovasculares.^{6,7}

Indicaciones de la metformina en la prediabetes y en el síndrome metabólico (SM): la comunidad médica, en su afán de disminuir la prevalencia de DM, o al menos retrasar su aparición e impedir las complicaciones macro y microangiopáticas que genera, traza estrategias de intervención para lograr la práctica de estilos de vida saludables y alcanzar tales objetivos.

Las personas con valores de glucemia en ayunas alterada (GAA), tolerancia a la glucosa alterada (TGA), o portadoras de un SM que con intervención en su estilo de vida no reviertan o incrementen estas alteraciones, podrían recibir intervenciones farmacológicas, y dentro de estas, la metformina, por su mecanismo de acción, puede ser considerada como de primera elección, tomando en cuenta los resultados del *Diabetes Prevention Program* (DPP), investigación clínica que estudió a 3 234

personas adultas con diagnóstico de intolerancia a la glucosa, por un período de 2,8 años, y que demostró que tanto la intervención en estilo de vida como la farmacológica con metformina, mostraban beneficios en la prevención de la DM 2, al ser comparados con el grupo control.⁸

La intervención en el estilo de vida fue la más eficiente, pues el 58 % de las personas disminuyeron el riesgo de diabetes DM 2, particularmente las de mayor edad. Entre los pacientes que recibieron intervención con metformina (850 mg 2 veces al día, ingerida con los alimentos), el 31 % retrasó la incidencia de diabetes y el 17 % la incidencia de SM. No obstante el DPP precisó que la intervención en estilo de vida fue más efectiva en la prevención de la DM 2, especialmente en adultos mayores de 60 años y en aquellos con IMC menor de 30. Esta eficiencia no se constató en el grupo con la metformina.^{2,8}

Recientemente el Programa de Prevención de Diabetes de la India (IDPP) confirmó los beneficios de intervención en estilo de vida y con metformina (250 mg 2 veces al día), e informaron una disminución de la incidencia de diabetes en 28,5 % con cambios en el estilo de vida, y en 26,4 % con el tratamiento con metformina.⁹

En esta investigación las personas eran más jóvenes y más delgadas (edad promedio de 46 años e IMC de 26 kg/m²) que en el DPP, y sin embargo se logró un buen impacto con la metformina, aunque se debe recordar que la obesidad en asiáticos es considerada con un IMC > 25 Kg/m². No obstante, cuando se aplicó intervención en estilo de vida asociado a administración de metformina, no hubo beneficio sobreañadido (28,2 %).⁹

En la actualidad grupos de estudios plantean que aquellos individuos con las alteraciones metabólicas antes citadas, e importantes factores de riesgos asociados, como la enfermedad cardiovascular, el síndrome de ovarios poliquísticos, antecedentes de diabetes gestacional y esteatohepatitis no alcohólica, entre otras, debería valorarse terapia farmacológica desde el inicio, junto a cambios en el estilo de vida.¹⁰⁻¹²

Son varios los informes sobre la eficacia de la metformina en la inducción de la ovulación en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos e insulinoresistencia, pues su uso disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica que provocan otras drogas, como el citrato de clomifeno, y a la vez, mejora el metabolismo de la glucosa.^{13,14}

El panel de la Asociación Americana de Diabetes (AAD) solo ha autorizado a la metformina para el tratamiento de la glucemia en ayunas alterada y la tolerancia a la glucosa alterada a una dosis de 850 mg 2 veces al día. Por los resultados del DPP, recomiendan que se indique de preferencia a personas menores de 60 años con IMC \geq 35 Kg/m², y a aquellas con factores de riesgo asociado como: antecedentes familiares, enfermedad cardiovascular, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad e hipertensión arterial.¹⁵

Contraindicaciones para indicar metformina

- Embarazo y lactancia.
- Diabetes con tendencia a la cetosis
- Antecedentes de acidosis láctica
- Etapa previa a cirugías mayores
- Empleo de contrastes radiográficos yodados
- Complicaciones agudas graves
- Estados de deshidratación

- Insuficiencia renal, filtrado glomerular valores limítrofes
- Insuficiencia hepática
- Alcoholismo
- Estados hipóxicos
- Insuficiencia respiratoria
- Enfermedad cardíaca o respiratoria grave
- Deficiencias de vitamina B12, ácido fólico e hierro

Recomendaciones: no debe administrarse conjuntamente con la cimetidina porque aumenta la disponibilidad de la metformina y reduce su aclaramiento renal en un 27 % en 24 h, lo que produce un pico de concentración en plasma más elevado, y aumenta la relación lactato/piruvato. Todos estos datos indican que existe una inhibición competitiva de la secreción tubular. Por tanto, es necesario reducir la dosis de metformina cuando se prescribe también cimetidina.

El alcohol potencia la disminución de los niveles de glucosa y el efecto hiperlactacidémico de las biguanidas, por lo que debiera prohibirse su ingesta durante el tratamiento. La acidosis láctica, por su parte, no se considera un problema para su empleo si se cumple con la observancia estricta de los criterios de exclusión. Por otra parte, el riesgo de muerte por esta complicación es similar al que existe por hipoglucemia en los que reciben sulfonilureas. Posterior a la salida del mercado de la fenformina, se demostró que algunas personas poseían un defecto en la hidroxilación del fármaco que impedía su metabolización adecuada, lo cual no ocurre con la metformina, pues no se metaboliza. Además, la metformina no inhibe la oxidación periférica de la glucosa y tampoco aumenta la producción de lactato, como lo hace la fenformina. Deberá evaluarse durante el tratamiento prolongado con metformina una posible mala absorción de vitamina B12 y folato, y aunque se reporta anemia en muy pocos pacientes, esta puede resolverse con la retirada del fármaco o mediante el empleo de suplementos.

Nuestro grupo de consenso considera que la metformina es un fármaco valioso para el tratamiento de la prediabetes en aquellas personas que no resuelvan este problema de salud con cambios de estilos de vida. Su uso adecuado ayudará a incrementar la esperanza de vida saludable en las personas con alto riesgo de diabetes mellitus.

Propuesta: recomendar la intervención farmacológica con metformina en:

- Las personas con diagnóstico de prediabetes o SM cuando los cambios de estilos de vida no induzcan pérdida de peso de un 5 a un 10 % o normalización del metabolismo de la glucosa.
- Se constate un deterioro progresivo del metabolismo de la glucosa.
- De preferencia en personas menores de 60 años, aunque no se excluyen pacientes con prediabetes menores de 80 años que no presenten contraindicaciones para el empleo del fármaco.
- Con IMC > 35 Kg/m² o circunferencia de cintura: hombres ≥102 cm y mujeres ≥88 cm.
- Síndrome de ovarios poliquísticos con hiperinsulinismo asociado.
- Personas con importantes factores de riesgo asociados: antecedentes familiares de 1er. grado con DM, hipertrigliceridemia asociada, disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL), hipertensión arterial, hemoglobina glucosilada > 6,5 %, así como antecedentes de diabetes gestacional.

Los resultados obtenidos en el IDPP avalan la utilización de dosis bajas de metformina en la prediabetes que pueden oscilar entre 250-500 mg 2 veces al día. Deberá iniciarse el tratamiento con dosis pequeñas e incrementar paulatinamente,

para disminuir las manifestaciones digestivas que motivan su rechazo en el 5-20 % de los pacientes. Se pueden emplear dosis mayores sin pasar de 2 550 mg por día si no se alcanza las metas de control.

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son medicamentos que funcionan como secretagogos de insulina, estimulando la liberación de esta hormona por las células beta, de aquí que entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentren las hipoglucemias, que en dependencia del tipo de sulfonilurea empleada, pueden llegar a ser severas. Existen las sulfonilureas de primera generación: tolbutamida, tolazamida y clorpropamida, entre otras, que se utilizaban a mediados del siglo XX. Después se incorporan las sulfonilureas de segunda generación, con mayor potencia y mejores resultados farmacocinéticos como la glibenclamida, gliburide, glicazida y glipizida, y la llamada de tercera generación glimepirida.^{16,17}

Durante muchos años estos medicamentos se consideraron como fármacos de primera línea en el tratamiento de la DM 2, pero en la actualidad se prefiere, en la primera etapa del tratamiento, considerar a la metformina como fármaco de primera línea, aunque las sulfonilureas se emplean en pacientes que no toleran la metformina o en combinaciones en menor dosis con esta.¹⁸

Aunque en el año 1980 se publicó un artículo en el que se decía que empleaba a la tolbutamida para prevenir la diabetes en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada,¹⁷ no se ha convertido en una práctica frecuente este tipo de intervención, precisamente por el elevado riesgo de hipoglucemias que se pudieran presentar en pacientes con grados leves de intolerancia a la glucosa y una reserva de insulina pancreática.

La existencia de otros fármacos con mecanismos de acción diferentes a los de las sulfonilureas y que no causan hipoglucemias, han desplazados las investigaciones en cuanto a prevención en los grupos de riesgo para diabetes, hacia medicamentos como la metformina, la acarbosa y las glitazonas.¹

Nuestro grupo de consenso considera que las sulfonilureas no deben ser indicadas en el trayamiento de la prediabetes por sus potenciales efectos adversos con riesgo de hipoglucemias, y por no existir suficientes evidencias de su eficacia en cuanto a prevenir la aparición de una DM.

Inhibidores de las alfa-glucoasidasas intestinales

Las alfa-glucoasidasas son enzimas encargadas de la degradación de los carbohidratos hasta monosacáridos. Se encuentran ubicadas en las microvellosidades del epitelio del intestino delgado, y producen una ruptura de los disacáridos y carbohidratos complejos, lo que facilita su absorción.

Entre los principales medicamentos de este grupo se encuentran la acarbosa, el miglitol y el voglibose, aunque la que más se ha investigado en cuanto a la prevención ha sido la acarbosa. Es un inhibidor de las alfa-glucoasidasas y puede utilizarse como monoterapia o en terapia combinada. Tiene un probado efecto en la clínica porque disminuye los picos de hiperglucemia posprandial, y ha sido efectivo en el tratamiento de los estados prediabéticos para retrasar el inicio de la DM 2 y reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares.^{19,20}

Dosis recomendada: se indica en dosis de 50-100 mg masticada antes de las 3 comidas principales. Comenzar a dosis bajas (25 mg/día) e ir aumentando

lentamente para mejorar la tolerancia. Los principales efectos adversos encontrados son de tipo gastrointestinales, como las diarreas y el dolor abdominal. En dosis altas se ha señalado hepatotoxicidad.²¹ Es un fármaco que no produce hipoglucemias ni se asocia a aumento del peso corporal. Las contraindicaciones serían en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia, creatinina mayor de 177 $\mu\text{mol/L}$ e insuficiencia hepática. No se recomienda durante el embarazo, lactancia y no existen evidencias de su empleo en niños.

La acarbosa como monoterapia es una opción elegible, segura y que tiene una fuerte evidencia en reducir el desarrollo de diabetes y adicionalmente reducir los eventos cardiovasculares en personas con prediabetes. Debe considerarse como una posibilidad en los pacientes con prediabetes en los que predomina la hiperglucemia posprandial, aunque las manifestaciones digestivas pueden limitar su utilización.^{20,21}

Glitazonas o tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas (TZDs) son agentes sensibilizadores de la insulina que actúan como ligandos para el receptor activado de proliferación del peroxisoma gamma a nivel nuclear (PPAR γ), que incrementan la utilización de glucosa por el músculo y disminuyen la liberación hepática de glucosa.²²

La primera TZDs utilizada clínicamente fue la troglitazona, que fue retirada del mercado rápidamente por hepatotoxicidad. Posteriormente se han utilizado la rosiglitazona y la pioglitazona con escasos informes en cuanto a afectación hepática, pero con incremento de trastornos cardiovasculares en pacientes con DM 2 que han utilizado la rosiglitazona, por lo cual hoy en día varios autores cuestionan su indicación.²³ Se pueden utilizar como monoterapia o en terapia combinada. Se dispone de 2 fármacos:

- Rosiglitazona (tab 4 y 8 mg). Dosis: 2-8 mg, 1-2 v/d.
- Las glitazonas muestran resultados favorables en cuanto a prevención de diabetes en pacientes con prediabetes, pero son menos seguras, especialmente por el riesgo adicional de desarrollar insuficiencia cardíaca o infarto cardíaco. Sus efectos pueden ser menos perdurables. Una interrogante quedaría: ¿podrían ser las glitazonas una opción para individuos de alto riesgo con prediabetes y síndrome de resistencia insulínica e intolerancia o contraindicaciones para la metformina?

Por el momento, y dado los cuestionamientos actuales que pesan sobre la rosiglitazona, no creemos conveniente recomendarla en la prediabetes, hasta tanto se acumulen más evidencias en cuanto a riesgo/beneficio en personas con prediabetes.

Meglitinidas y prediabetes

Las meglitinidas son secretagogos insulínicos de acción rápida, que se han venido empleando en el manejo de la diabetes tipo 2, para evitar principalmente la hiperglucemia posprandial. Se identifican dos: la repaglinida, que es un derivado del ácido benzoico; y la nateglinida, que es un derivado de la fenilalanina. La primera tiene una acción hipoglucémica superior a la nateglinida. La posibilidad de hipoglucemias con estos fármacos es mucho menor que con las sulfonilureas, ya que tienen una vida media más corta y se eliminan con relativa rapidez por vía hepatobiliar. Al menos en el aspecto teórico, pudieran ser beneficiosos en la prediabetes, al disminuir la hiperglucemia posprandial, pero hasta el momento no existen suficientes evidencias que permitan establecer, que su empleo pueda retrasar la aparición de la DM en las personas con prediabetes.^{1,18,24}

Incluso recientemente concluyó el estudio NAVIGATOR, que, entre otras cosas, trataba de evaluar la influencia de la nateglinida sobre pacientes con intolerancia a la glucosa y la posible prevención en la evolución a la DM 2. Por los resultados de esta investigación prospectiva en 9 306 pacientes con intolerancia a la glucosa y que tomaron nateglinida durante 5 años, no disminuyó la incidencia de diabetes comparado contra placebo.²⁵

Debido a su costo y a la falta de evidencia en personas con prediabetes no recomendamos su indicación en la actualidad para prevenir la diabetes en esos pacientes, aunque en perspectiva futura estaría su empleo en los pacientes con TGA e hiperglucemia posprandial. No se recomiendan por el momento en la prediabetes, hasta tanto no existan evidencias de su utilidad en la prevención, aunque pudieran ser útiles en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, que mantienen hiperglucemia posprandial con los cambios terapéuticos en el estilo de vida.

Medicamentos con efecto incretinas y prediabetes

La incorporación de un nuevo grupo de medicamentos identificados como gliptinas, que representan una forma de manipulación farmacológica del sistema de las incretinas, abren una nueva perspectiva terapéutica en la actualidad en el tratamiento de la DM 2. Este grupo de medicamentos con efecto incretinas se puede dividir o clasificar en 2 grupos: los análogos resistentes a la degradación por la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) o incretinomiméticos, y los inhibidores de la DPP-4, que es la enzima que inactiva rápidamente las incretinas.^{26,27}

Las incretinas son hormonas de naturaleza peptídica que forman parte del sistema endógeno de regulación de la glucosa. Se liberan principalmente a partir de células de la mucosa de las porciones distales del intestino delgado y del colon en respuesta a la ingestión y tránsito de los alimentos. Las principales incretinas serían el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido inhibitorio gástrico o péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Durante el proceso digestivo, al aumentar los niveles de glucosa, el GLP-1 y el GIP causan estímulo en la síntesis y liberación de insulina por las células beta del páncreas por mecanismos intracelulares mediados por el aumento del AMP cíclico y de las concentraciones intracelulares de calcio.^{27,28}

En los pacientes con DM 2 el GLP-1 está marcadamente disminuido o ausente y hay pérdida del efecto insulínico del GIP. El GLP-1 estimula la secreción de insulina inducida por glucosa, y todos los pasos de la biosíntesis de insulina, y ejerce inhibición sobre la liberación de glucagón.

Los principales productos farmacológicos incretinomiméticos son el liraglutide y el exenatide, y hasta el momento se han desarrollado 4 fármacos correspondientes al grupo de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4): la sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina y la alogliptina, que, administrados por vía oral, incrementan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón para aumentar los niveles de GLP-1 y GIP. En modelos animales el efecto trófico del GLP-1 sobre las células beta ha demostrado:

- Aumento de la proliferación celular.
- Estimulación de la diferenciación de nuevas células beta desde células madre del epitelio ductal.
- Inhibición de la apoptosis de las células beta.

El exenatide fue el primero que se aprobó para uso clínico por la FDA. Se administra por vía SC en dosis de 5-10 mcg 2 veces al día; se ha indicado en combinación con metformina, sulfonilureas o ambas, para lograr reducción adicional de casi un 1 % en la HbA1c y disminución del peso corporal en cerca de 4 kg en un año.²⁸ Sus principales efectos secundarios son las náuseas y vómitos, y fueron descritos algunos casos con pancreatitis. Recientemente se desarrolló una forma de presentación que se puede emplear una vez a la semana. El liraglutide es otro análogo que se administra 1 vez al día con efectos similares a los del exenatide. Es un análogo acilado de acción prolongada que actúa como antagonista de los receptores del GLP-1, y se señala que es capaz de reducir los niveles de glucemia en pacientes con DM 2 sin provocar aumento de peso o riesgo de hipoglucemia. Al igual que el exenatide las náuseas parecen ser el efecto adverso más frecuente. Estos nuevos fármacos no se deben emplear en pacientes con neuropatía autonómica digestiva con gastroparesia.^{28,29}

La sitagliptina (Januvia, Merck) fue aprobada por la FDA en octubre del 2006, y la vildagliptina (Galvus, Novartis) se aprobó recientemente. En gran medida los efectos de los inhibidores de la DPP-4 están determinados por su capacidad de aumentar los niveles de GLP-1 al entretener o impedir su degradación, pero este en realidad no tiene una acción hipoglucemiante muy intensa, por lo que la eficacia de estos fármacos en disminuir la HbA1c es baja. Por otra parte, ninguno de estos fármacos son suficientemente específicos para no aumentar los niveles de otros substratos que son degradados por la DPP-4, entre los que se señalan proteínas del sistema inmune y otras hormonas, por lo que es de esperar que se puedan presentar efectos colaterales adversos. Además, la aprobación de la sitagliptina se basó inicialmente en un ensayo clínico que incluyó a 392 pacientes, con un seguimiento de 18 semanas. Un mes después de la aprobación del registro por la FDA se publicaron otros 3 ensayos de 24 semanas controlados con placebo, y en ellos la sitagliptina logró reducir la hemoglobina glucosilada de 0,5-0,9 puntos en comparación con el placebo, por lo que se puede señalar que es uno de los compuestos hipoglucemiantes de menor eficacia en los últimos años.^{27,29,30}

Se necesitan realizar ensayos clínicos que intenten demostrar si este grupo de medicamentos pudieran tener cierta eficacia en prevenir la aparición de la diabetes en las personas con estados de prediabetes. Por lo elevado de su costo y por sus señalados efectos adversos y la falta de evidencia en cuanto a la prevención de la diabetes, consideramos prudente no recomendarlos en la actualidad para personas con prediabetes.

Se concluye que por sus posibles efectos sobre la recuperación de la masa de células beta son medicamentos que pudieran en un futuro emplearse en la prediabetes para prevenir la aparición de la DM. Deben realizarse investigaciones prospectivas que demuestren este potencial beneficio. No lo recomendamos en la actualidad para personas con prediabetes hasta tanto no se demuestre su eficacia en la prevención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34(1):199-219.
2. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2003;26:977-80.

3. Alberti MM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetes UK. Diabetic Medicine.* May 2007;24:455-9.
4. Nathan DM, Davidson M, DeFronzo R, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, American Diabetes Association. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care.* 2007;30(3):753-9.
5. Rosenstock J. Reflecting on Type 2 Diabetes Prevention: More Questions than Answers. *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2007;9(1):39-41.
6. Álvarez C, Martínez M, Pérez Unanua, Pallardo LF. Agentes insulinosensibilizadores: biguanidas y tiazolidinedionas. *Medicine.* 1997;7(64):2991-7.
7. DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1995;333:541-9.
8. Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE, Hammon RF, Lachin JM, Walker EA, et al, and 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.
9. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijav 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.
10. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *MJA.* 2007;186(9):461-5.
11. Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y Sociedad Europea para el estudio de la Diabetes (EASD). Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(5):525-e1-e64.
12. Garber J, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia -When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008;14(7):933-46.
13. Brock B, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Rungby J. Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96:410-2.
14. Glueck CJ, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. An observational study of reduction of insulin resistance and prevention of development of type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin and diet. *Metabolism.* 2008;57(7):954-60.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care.* 2006;29(Suppl. 1):S4-42.

16. W Campbell. 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. September 2007.
17. Sartor G, Scherstén B, Carlström S, Melander A, Nordén A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes*. 1980;29:41-9.
18. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: An emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34(1):77-98.
19. Chiasson JL, Josse RG, Hanefeld M, Karasick A, Laakso M, and The STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
20. Chiasson JL, Josse RG, Hanefeld M, Karasick A, Laakso M, and The STOP-NIDDM Trial Research Group. 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.
21. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose allows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004;35:1073-8.
22. Gerstein Hc, Yusuf S, Colman R, Bosh J, Pogue J. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple, international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia*. 2004;47:1519-27.
23. The DREAM (Diabetes Reduction Approaches with ramipril and rosiglitazone Medications) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
24. Rosen CJ. Revisiting the rosiglitazone story. Lessons learned. *N Eng J Med*. 2010;10:1056-60.
25. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1463-76.
26. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-40.
27. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
28. Cure P, Pileggi A, Alejandro R. Exenatide and rare adverse events. *N England J of Medicine*. 2008;358(18):1969-72.
29. Chia CW, Egan JM. Incretin based therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3703-16.
30. Nathan DM. Finding new treatment for diabetes. How many, how fast how good? *N England J Med*. 2007;356(5):437-40.