

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



**“REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EFICACIA DE METFORMINA Y
PIOGLITAZONA PARA PREVENIR LA TRANSICIÓN DE PREDIABETES A DIABETES
MELLITUS DE TIPO II”**

AUTORA: ADEL-GAMIL ESKANDAROUS-GHATTAS, ASTER

TUTOR: DR PEDRO ZAPATER HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO Y ÁREA: FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y QUÍMICA ORGÁNICA - ÁREA
FARMACOLOGÍA

CURSO ACADÉMICO 2022-2023

CONVOCATORIA DE JUNIO

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. ABSTRACT
3. INTRODUCCIÓN
 - 3.1. CONCEPTO DE PREDIABETES
 - 3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREDIABETES
 - 3.3. TRATAMIENTO DE LA PREDIABETES
4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO
5. OBJETIVOS DEL TRABAJO
6. MATERIAL Y MÉTODOS
7. RESULTADOS
 - 7.1. ENSAYOS CLÍNICOS DE METFORMINA
 - 7.2. ENSAYOS CLÍNICOS DE PIOGLITAZONA
 - 7.3. METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE METFORMINA
 - 7.4. METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PIOGLITAZONA
8. DISCUSIÓN
9. CONCLUSIONES
10. BIBLIOGRAFÍA
11. ANEXO I
12. ANEXO II

1. RESUMEN

La prediabetes es una alteración prevalente con tendencia a progresar a DM2, en ausencia de un adecuado control glucémico. Existen evidencias científicas de que cambios en el estilo de vida pueden reducir la conversión de prediabetes en diabetes, considerándose la estrategia principal según numerosos autores. Sin embargo, en determinados pacientes el riesgo de transición a diabetes persiste a pesar de las medidas higiénico-dietéticas.

En el presente trabajo se ha realizado una revisión sistemática y un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados extraídos de PubMed para evaluar la eficacia de metformina o pioglitazona en la reducción de la incidencia de diabetes en prediabéticos, en comparación con los cambios en el estilo de vida.

Tras la revisión sistemática de los estudios con metformina y pioglitazona, exceptuando los estudios IDPP-1 e IDPP-2 respectivamente, se produce una reducción de la incidencia de diabetes en los pacientes tratados con estos fármacos, pero las modificaciones intensivas en el estilo de vida presentan una eficacia similar o mayor al tratamiento con metformina o pioglitazona.

En el metaanálisis de los ensayos clínicos de metformina y pioglitazona se constata una elevada heterogeneidad e inconsistencia que impide extraer evidencias de calidad. Las diferencias étnicas en los mecanismos de resistencia a la insulina parecen influir en la respuesta a estos antidiabéticos y, por ende, en la transición a diabetes. También parece existir asociación entre el IMC de los pacientes y la evolución de la historia natural de su prediabetes.

PALABRAS CLAVE: prediabetes, metformina, pioglitazona.

2. ABSTRACT

Prediabetes is a prevalent disorder that can progress to diabetes without an appropriate glycaemic control. There is scientific evidence that lifestyle changes can reduce the conversion of prediabetes into diabetes. In fact, it is considered the main strategy by several authors. However, there are certain patients who remain with the risk of becoming diabetic, despite lifestyle changes.

A systematic review and a meta-analysis were conducted in the present study to determine the efficacy of metformin and pioglitazone in reducing the incidence of diabetes in patients with prediabetes, compared to lifestyle changes.

In metformin and pioglitazone studies, excluding IDPP-1 and IDPP-2 studies, respectively, there are a reduction of prediabetes incidence in drug treated patients. Nevertheless, intensive lifestyle intervention is equally if not more effective than metformin or pioglitazone treatment, according to most studies.

The meta-analysis of metformin and pioglitazone demonstrate a high degree of heterogeneity and inconsistency that prevents the extraction of quality evidence. Ethnic differences in insulin resistance mechanism and patients' BMI may have an influence on the response to these antidiabetic drugs and, hence, in the transition to diabetes.

KEYWORDS: prediabetes, metformin, pioglitazone.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. CONCEPTO DE PREDIABETES

La tolerancia a la glucosa se clasifica atendiendo a tres categorías: homeostasis normal de la glucosa, homeostasis alterada de la glucosa y diabetes mellitus. Asimismo, puede cuantificarse en base a parámetros como la glucemia en ayunas (Impaired fasting glycaemia: IFG), la glucemia tras 2 horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa (Impaired glucose tolerance: IGT) o la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Una IFG <100 mg/100 mL, una IGT <140 mg/100 mL y una HbA1c <5.7% se considera que definen la tolerancia normal a la glucosa (tabla 1) [1, 2].

La prediabetes es un periodo de deterioro progresivo de la homeostasis de la glucosa, que engloba a lo que se conocía como estados intermedios de regulación anormal de la glucosa (IFG: resistencia hepática a la insulina y sensibilidad conservada a la insulina muscular y/o IGT: resistencia a la insulina a nivel muscular de tipo moderada-severa, con leve reducción de la sensibilidad hepática). Es considerada una alteración caracterizada por su elevada prevalencia y su capacidad de incrementar la morbimortalidad de los pacientes [3]. En ausencia de un adecuado control de la misma, las cifras de glucemia pueden evolucionar hasta exceder el umbral para el diagnóstico clínico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1].

Es definida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como “riesgo aumentado de diabetes” [1] y para considerar esta entidad deben cumplirse al menos uno de los tres siguientes criterios glucémicos:

1. Niveles de HbA1C entre 5.7-6.4%.
2. Niveles de IFG entre 100-125 mg/dl.

3. Niveles de IGT 140-199 mg/dl.

La ADA recomienda supervisar anualmente la evolución hacia una DM2 en prediabéticos, que cumplan alguno de los anteriores criterios. La periodicidad del seguimiento se puede modificar según el riesgo/beneficio de cada individuo prediabético [3].

Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace referencia al término de prediabetes como “hiperglucemia intermedia” [1] y la define en base a los mismos criterios que la ADA, exceptuado los niveles de HbA1c [4].

TIPOS DE DIABETES	TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA	HIPERGLUCEMIA			
		PREDIABETES	DIABETES MELLITUS		
		Alteraciones glucémicas en el ayuno o en la tolerancia a la glucosa	No se necesita insulina	Se necesita insulina para el control de la glucemia	Se necesita insulina para la supervivencia
TIPO 1		→			
TIPO 2		←→			
OTROS TIPOS ESPECÍFICOS		←→			
DIABETES GESTACIONAL		←→			
TIEMPO (AÑOS)		→			
IFG	<5.6 mM/L (100 mg/ 100 mL)	<5.6 – 6.9 mM/L (100-125 mg/100 mL)	> ó = 7 mM/L (126 mg/ 100 mL)		
IGT	<7.8 mM/L (140 mg/100 mL)	7.8 - 11 mM/L (140-199 mg/100 mL)	> ó = 11.1 mM/L (200 mg/ 100 mL)		
HbA1c	<5.6%	5.7-6.4%	> ó = 6.5%		

Tabla 1. Tomada de Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors.

Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]. 19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016

Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>

La historia natural de la DM2 comienza con una predisposición genética y una progresión desde una tolerancia normal a la glucosa con resistencia a la insulina hasta una intolerancia a la misma que, finalmente, acaba en diabetes con la correspondiente insuficiencia de células beta pancreáticas.

La transición de prediabetes a DM2 es variable en las distintas poblaciones, aunque se ha indicado que aproximadamente un 25% de los sujetos progresarán a DM2 en los siguientes 3-5 años [5] (en un estudio europeo, se vio una progresión a diabetes del 6% anual, y en un estudio multicéntrico estadounidense multirracial la tasa de progresión fue del 11% [6]). Del 75% de población prediabética restante, se estima que un 25% retorna a un estado normoglucémico y un 50% permanece en su estado glucémico anormal a los 3-5 años. En un tiempo de observación más prolongado, hasta un 70% de prediabéticos acaban evolucionando a DM2 [5]. Además, parece existir una asociación entre edad avanzada, hiperglucemia e IMC con el desarrollo de DM2 en prediabéticos [7].

3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREDIABETES

La Federación Internacional de Diabetes (FID) estimó en 2021 que existían 537 millones de adultos con diabetes. Se prevé que este número aumente a 643 millones para 2030. La diabetes fue la responsable de 6.7 millones de muertes en 2021 y de un aumento del 316% en el gasto en salud en los últimos 15 años.

Los datos de 2021 muestran un total de 541 millones de adultos con prediabetes en riesgo de desarrollar DM2. Como vemos, la cifra de pacientes con prediabetes es superior a la de diabéticos, lo que implica un problema de gran envergadura que cabe abordar [8].

3.3. TRATAMIENTO DE LA PREDIABETES

La prevalencia de la prediabetes justifica la necesidad de incidir sobre su historia natural para prevenir el desarrollo de diabetes y sus graves complicaciones cardiovasculares. Se considera que existen dos formas, no excluyentes entre sí, de modificar el curso de la prediabetes y su progresión a diabetes:

En primer lugar, la progresión a diabetes es un fenómeno tiempo-dependiente, por lo que podemos emplear intervenciones terapéuticas capaces de restablecer la normoglucemia que, aunque no evitarían, retrasarían el desarrollo de diabetes.

La segunda forma consistiría en intervenciones capaces de evitar el daño de las células beta pancreáticas o el aumento de la resistencia a la insulina consiguiendo retrasar la aparición y quizás disminuir la tasa de progresión a diabetes [2].

Teniendo en cuenta la asociación entre la diabetes y la obesidad se ha considerado que las terapias modificadoras del estilo de vida podrían ser eficaces retrasando la transición a DM2 [2]. En el **ensayo DPP** se observó que una intervención intensiva modificadora de los hábitos de vida reducía el riesgo de diabetes en un 58% en un período de 3 años, en comparación con el placebo [15].

En el **estudio Da Quing**, se aleatorizaron 577 prediabéticos chinos en 4 grupos: control, dieta, ejercicio físico y la combinación de dieta y ejercicio físico. Tras 6 años de seguimiento, la incidencia de diabetes en el grupo control fue de 15.7/100 personas/año y en el resto de grupos fue significativamente menor: 10, 8.3 y 9.6 por cada 100 personas/año en los grupos con dieta, ejercicio o dieta más ejercicio, respectivamente [7].

En el **estudio DPS** se incluyeron 522 participantes finlandeses con sobrepeso y prediabetes que se aleatorizaron a un grupo control, que sólo recibió información general sobre dieta y ejercicio o a un grupo intervención que recibió consejos dietéticos individualizados y sesiones de entrenamiento. Tras 4 años de seguimiento, la incidencia de diabetes fue del 11% en el grupo de intervención y del 23% en el grupo control. Los cambios en el estilo de vida en este estudio también redujeron otros factores de riesgo cardiovascular [9].

Como vemos, las intervenciones en el estilo de vida pueden reducir de forma eficaz la conversión de prediabetes en diabetes y es por ello que se consideran por muchos autores la estrategia principal para la prevención de la DM2. Sin embargo, persiste el riesgo de diabetes a pesar de los cambios en el estilo de vida por lo que se ha planteado la posibilidad de un abordaje farmacológico adicional en prediabéticos.

En los últimos años se ha propuesto el uso de numerosos fármacos para el tratamiento de la prediabetes: metformina, acarbosa, inhibidores de la glucosidasa α , tiazolidinedionas, modificadores de la vía del receptor para GLP-1, etcétera. Sin embargo, hasta el momento ni la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ni la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) han aprobado ninguno de estos fármacos para la prevención de la DM2 [1, 7, 11, 12].

En el presente trabajo nos proponemos revisar de forma sistemática la información sobre eficacia y seguridad de metformina y pioglitazona, los antidiabéticos orales más estudiados en prediabetes, y su potencial terapéutico comparado con el uso de cambios en los estilos de vida.

4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La metformina y la pioglitazona son fármacos antidiabéticos orales con la capacidad de disminuir el riesgo de DM2 en sujetos con prediabetes, en los que las medidas higiénico-dietéticas no son suficientes por sí solas o son ineficaces por incumplimiento por parte del paciente.

5. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo primario de esta revisión sistemática y metaanálisis es estudiar la eficacia de los antidiabéticos metformina y pioglitazona en la reducción de la incidencia de DM2 en individuos que cumplen criterios de estado prediabético. Asimismo, se plantean como objetivos secundarios estudiar la seguridad de dichos medicamentos hipoglucemiantes.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando las palabras claves “prediabetes” y “metformin” y una segunda búsqueda empleando los términos “prediabetes” y “pioglitazone”. En ambas búsquedas se filtraron los resultados para seleccionar los ensayos clínicos aleatorizados. Se leyó el abstract de todos los artículos recuperados y aquellos ensayos clínicos que podrían cumplir los criterios de selección se recuperaron en su totalidad para su lectura completa. En los casos de duda sobre la adecuación de un estudio a los criterios de inclusión se discutió con el tutor.

Criterios de selección: los ensayos clínicos fueron elegibles si cumplían los siguientes criterios: a) se incluye a pacientes aparentemente sanos, pero con criterios de prediabetes, descartándose aquellos en los que los pacientes ya habían desarrollado la DM2 o tenían antecedentes personales de diabetes gestacional; b) se incluyeron los

estudios cuyo objetivo principal era la reducción de la incidencia de DM2 por los fármacos en estudio en monoterapia en pacientes prediabéticos; c) se incluyeron estudios en los que tanto el grupo control como el tratado con el fármaco en estudio tuvieran pautados cambios en los estilos de vida potencialmente terapéuticos en prediabetes y d) se excluyeron los estudios en los que los pacientes presentaban comorbilidades de mayor envergadura que el propio estado de prediabetes, como una insuficiencia cardíaca congestiva, un síndrome de ovarios poliquístico o una esquizofrenia.

Extracción de datos y evaluación de la calidad: de los ensayos clínicos que cumplieron los criterios de inclusión se extrajeron las variables que se incluyen en las tablas que se adjuntan en el apartado de "Anexo I". El riesgo de sesgos de los estudios analizados se evaluó empleando la herramienta de riesgo de sesgos de la Cochrane [13]. Se calificaron los factores que reducen la calidad de la evidencia de las variables estudiadas (riesgo de sesgo, inconsistencia, falta de direccionalidad, imprecisión y sesgo de publicación), y la calidad de la evidencia se evaluó como "muy baja", "baja", "moderada" o "alta" de acuerdo con la escala GRADE [14].

Análisis estadístico y metaanálisis de los estudios: cuando fue posible se realizó el metaanálisis de los datos obtenidos. Se calculó el Riesgo Relativo (RR) y el cociente de riesgo o Hazard Ratio (HR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó el método de Mantel-Haenszel con modelo de efectos fijos y aleatorios en los análisis agrupados. Se ponderó la estimación del tamaño del efecto por el inverso de la varianza. Se evaluó la heterogeneidad mediante el estadístico Q, considerando que existía ésta cuando $p < 0,05$, y la estadística I^2 considerando que un $I^2 > 50\%$ sería

indicativo de una heterogeneidad significativa. Se utilizó el método de Paule-Mandel para calcular un valor τ^2 estimativo de la variabilidad de efectos entre los estudios no debida al azar, sino a la diferencia del valor que estima cada estudio con el valor medio global. El sesgo de publicación no se evaluó debido a que se incluyeron menos de diez ensayos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $P < 0,05$ de dos colas. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software meta de R (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

7. RESULTADOS

7.1. ENSAYOS CLÍNICOS DE METFORMINA

En la primera búsqueda realizada en PubMed se obtuvieron 579 artículos al utilizar los términos “prediabetes” y “metformina”, que tras someterse al filtro de “ensayo clínico aleatorizado” se redujeron a 100 resultados. Se leyeron los abstracts de todos ellos, y se escogieron un total de 18 artículos, que cumplían los criterios de selección. A continuación, se descartaron 16 artículos de los 18, puesto que 14 de ellos eran estudios de extensión de poblaciones ya estudiadas con anterioridad y 2 eran ensayos clínicos que se encontraban en curso en la actualidad y no tenían resultados definitivos. Finalmente, se incluyeron 2 ensayos clínicos de los obtenidos en la búsqueda y otros 2 ensayos clínicos que se identificaron a partir de las referencias bibliográficas, como se muestra en la figura 1. Asimismo, se refleja el riesgo de sesgo de los 4 ensayos clínicos finalmente seleccionados en la tabla 2. La información detallada de los 4 ensayos clínicos se puede consultar en el “Anexo I”.

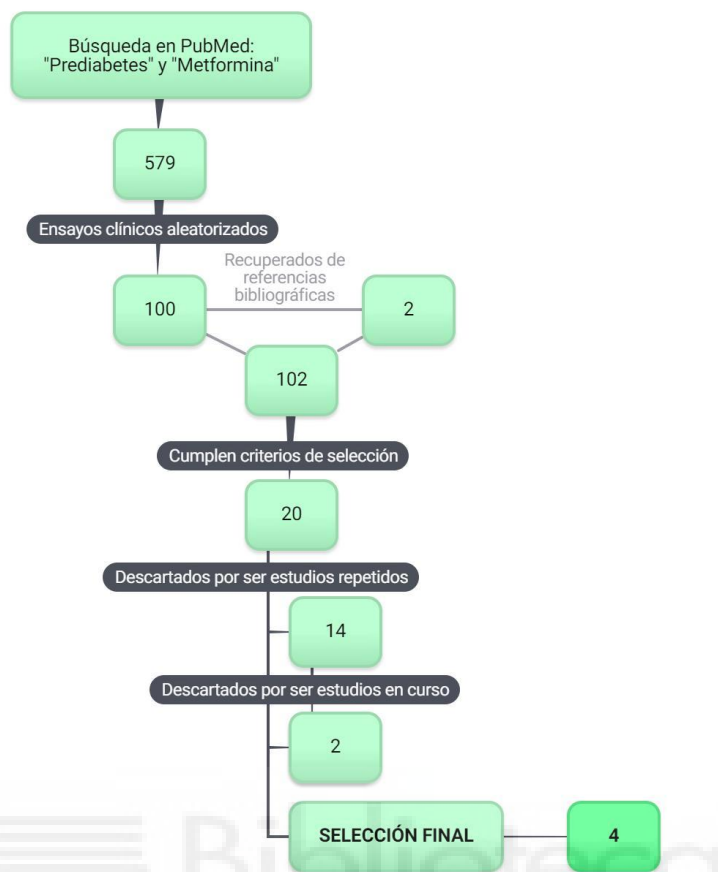


Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica de “Prediabetes” y “Metformin”.

METFORMINA	SESGO DE SELECCIÓN (Aleatorización)	SESGO DE REALIZACIÓN (Cegamiento de los participantes y del personal)	SESGO DE DETECCIÓN (Cegamiento de los evaluadores)	SESGO DE DESGASTE (>10% de tasa de abandono)	SESGO DE NOTIFICACIÓN (Notificación selectiva)
DPP	●	●	●	●	●
IDPP-1	●	●	●	●	●
PRELLIM	●	●	●	●	●
D-CLIP	●	●	●	●	●

Tabla 2: Riesgo de Sesgo según la Cochrane en los ensayos clínicos con metformina

(Verde: bajo riesgo de sesgo; Amarillo: dudoso riesgo de sesgo; Rojo: alto riesgo de sesgo)

En el **ensayo DPP**, tanto la intervención intensiva en los hábitos de vida como la metformina consiguieron reducir la transición a diabetes, así como restaurar la normoglucemia cuando se compararon con el grupo placebo. Los cambios intensivos en los hábitos de vida fueron más efectivos, puesto que la incidencia de diabetes fue de 11, 7.8, y 4.8 casos de diabetes por 100 personas/año en los grupos de placebo, metformina y modificaciones intensivas del estilo de vida, respectivamente [15].

En el **ensayo IDPP-1** cuya principal diferencia con el ensayo DPP fue que los participantes incluidos eran indios-asiáticos nativos, más jóvenes, más delgados y resistentes a la insulina que los estadounidenses multiétnicos, se aleatorizó los pacientes en 4 grupos: un grupo control que recibió consejos básicos de salud; un grupo que fue informado sobre modificaciones en el estilo de vida; un grupo tratado con metformina y, por último, un grupo con modificaciones en el estilo de vida y metformina. La incidencia acumulada de diabetes a los 3 años fue del 55% en el grupo control siendo menores en los otros 3 grupos (Grupo 2 = 39.3%, Grupo 3 = 40.5%, Grupo 4 = 39.5%). Este estudio concluye que es posible prevenir el desarrollo de diabetes en indios-asiáticos tanto con metformina como con modificaciones en el estilo de vida no existiendo un beneficio adicional al añadir metformina a las modificaciones en el estilo de vida. En esta población la metformina fue efectiva reduciendo dicha progresión en una dosis menor (500 mg/día) de la recibida en el estudio DPP (1700 mg/día).

Es interesante destacar que en el estudio DPP también existían indios-asiáticos entre los participantes, pero estos eran inmigrantes. Mientras tanto, los nativos incluidos en el estudio IDPP-1 eran trabajadores de clase media, mayoritariamente activos y que seguían la dieta prescrita [16].

Por otra parte, el **estudio PRELLIM** incluye a 144 participantes mexicanos seguidos durante 24 meses. Su propósito era evaluar la incidencia de diabetes y la regresión a normoglucemia al combinar metformina, linagliptina y modificaciones en el estilo de vida. Los sujetos se aleatorizaron en 2 grupos: el grupo 1 fue intervenido con esta combinación terapéutica, mientras que el grupo 2 fue tratado únicamente con metformina y modificaciones en el estilo de vida. Los resultados de este estudio demostraron que la incidencia de DM2 en el grupo 1 (74 pacientes) y 2 (70 pacientes) fue de 1 y 7 casos a los 6 meses de seguimiento, de 2 y 9 casos a los 12 meses, de 3 y 9 casos a los 18 meses, así como de 4 y 10 casos a los 24 meses, respectivamente. Por tanto, se concluye que hubo una diferencia significativa en la reducción de la progresión a DM2 en el grupo tratado con linagliptina + metformina + modificaciones en el estilo de vida. Asimismo, la probabilidad de regresión a normoglucemia fue significativamente mayor en el grupo 1 con respecto al grupo 2 (52.7% y 33.3% respectivamente). Sin embargo, hubo una importante tasa de abandonos y se sugirió que los resultados de este estudio deberían ser confirmados con un ensayo que incluyese una muestra poblacional mayor y que fuese seguida durante un mayor período de tiempo [17].

Por último, en el **estudio D-CLIP** se aleatorizaron 578 individuos con prediabetes a un grupo control, en el que debían realizar cambios en el estilo de vida, o a un grupo de intervención que combinaba modificaciones en el estilo de vida y metformina. Tras 3 años de seguimiento, el 34,9 % de los sujetos control y el 25,7 % del grupo de intervención habían desarrollado diabetes (reducción relativa del 32% en la incidencia de diabetes en el grupo intervención en comparación con el grupo control). La principal limitación de este ensayo clínico es su naturaleza abierta pues tanto los participantes, como el personal y los investigadores del estudio conocían el grupo asignado [18].

7.2. ENSAYOS CLÍNICOS DE PIOGLITAZONA

En la segunda búsqueda realizada en PubMed se obtuvieron 95 resultados tras emplear los términos “prediabetes” y “pioglitazona”, de los cuales se seleccionaron un total de 15 artículos que correspondían a ensayos clínicos aleatorizados. Se consultaron sus respectivos abstracts, con el objetivo de constatar si cumplían los requisitos comentados y se seleccionaron 4 artículos, cuya información detallada se puede consultar en el “Anexo I”. Sin embargo, 3 de estos 4 trabajos seleccionados resultaron ser seguimientos de poblaciones ya estudiadas con anterioridad, por lo que se decidieron eliminar. Por tanto, la selección final de esta búsqueda incluyó 1 artículo y otros 2 recuperados de las referencias bibliográficas (figura 2). El análisis del riesgo de sesgo de los 3 ensayos clínicos finalmente seleccionados se muestra en la tabla 3.

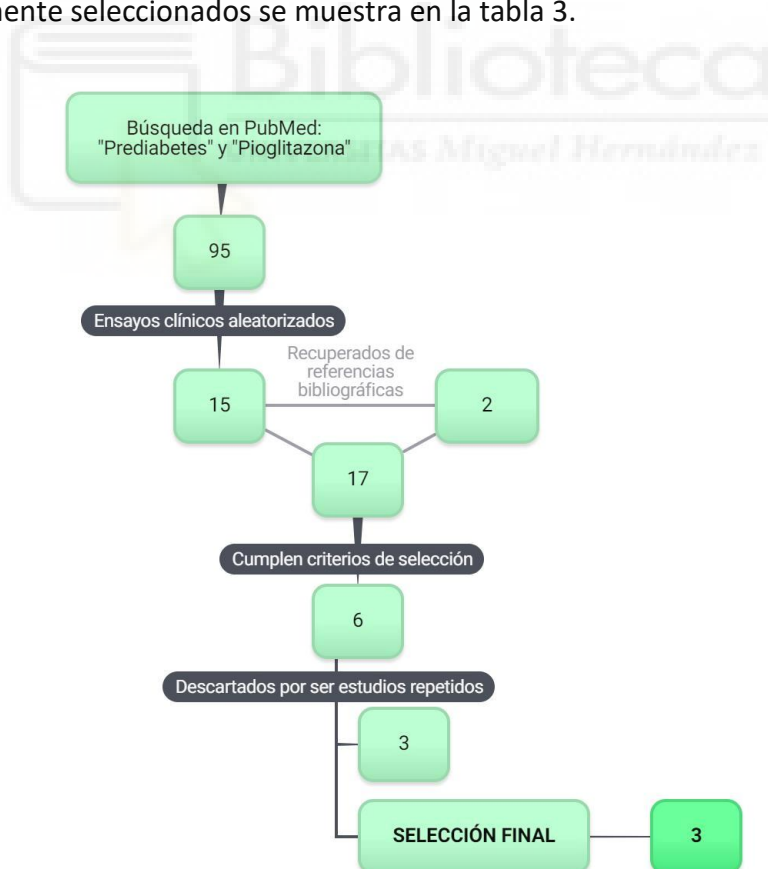


Figura 2: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica de “Prediabetes” y “Pioglitazona”.
















PIOGLITAZONA	SESGO DE SELECCIÓN (Aleatorización)	SESGO DE REALIZACIÓN (Cegamiento de los participantes y del personal)	SESGO DE DETECCIÓN (Cegamiento de los evaluadores)	SESGO DE DESGASTE (>10% de tasa de abandono)	SESGO DE NOTIFICACIÓN (Notificación selectiva)
IDPP-2					
ACT NOW					
BPRP					

Tabla 3: Riesgo de Sesgo según la Cochrane en los ensayos clínicos con pioglitazona.

(Verde: bajo riesgo de sesgo; Amarillo: dudoso riesgo de sesgo; Rojo: alto riesgo de sesgo)

En el estudio ACT NOW, se muestra como la pioglitazona redujo la tasa de conversión a diabetes en un 72%, un cambio ligeramente mayor que el observado con otras tiazolidinedonas (52-62%) y con la modificación del estilo de vida (58%). Asimismo, se evidenció que hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo tratado con pioglitazonas (48%), en comparación con placebo (28%), que retornaron al estado de normoglucemia [10].

A diferencia del estudio ACT NOW, el estudio IDPP2 no demuestra que la pioglitazona suponga una reducción significativa del riesgo de evolución a diabetes, con respecto al grupo placebo. De hecho, la incidencia de diabetes tras 3 años de seguimiento en este estudio fue similar en ambos grupos (29.8% en el grupo tratado con pioglitazona + modificaciones en el estilo de vida y 31.6% en el grupo tratado placebo + modificaciones en el estilo de vida). La reversión hacia normoglucemia se dio en un 40.9% pacientes tratados con pioglitazona y en un 32.3% de participantes del grupo placebo [19].

Por otra parte, el **estudio BPRP** aleatorizó a 1945 participantes en los siguientes cuatro grupos: intervención convencional en estilo de vida + placebo (A); intervención intensiva en el estilo de vida + placebo (B); intervención convencional en el estilo de vida + pioglitazona 30 mg diarios (C); intervención intensiva en el estilo de vida + pioglitazona 30 mg diarios (D). Tras 3 años de seguimiento, un 60%, 50.3%, 56.6% y un 65.1% de los pacientes experimentaron una reversión de su prediabetes a un estado normoglucémico en los grupos A, B, C y D respectivamente. Por tanto, en comparación con el grupo A, los tres grupos restantes no mostraron un beneficio significativo en dicha reversión.

A pesar de no existir diferencias significativas entre los 4 grupos, la incidencia de diabetes fue menor y el grado de reversión hacia normoglucesmia fue mayor que en otros estudios (DPP, ACT NOW).

Se cree que el haber diseñado un programa de seguimiento idéntico para los grupos con intervenciones intensivas y convencionales ha conducido a la minimización de las diferencias entre dichos grupos. Además, otra posible explicación es que la media del IMC en los participantes del estudio fue más baja que en otros estudios [20].

7.3. METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE METFORMINA

El metaanálisis realizado con 3 de los ensayos clínicos de metformina incluidos en la revisión sistemática (“Anexo II”) concluye que existe una heterogeneidad menor del 50%, como se muestra en las figuras 3 y 4, considerándose la metformina un factor protector de diabetes en el caso de los estudios D-CLIP y del DPP. En el caso de estudio IDPP-1 presenta un efecto neutro.

Se ha excluido del metaanálisis de metformina el estudio PRELLIM porque el grupo intervenido farmacológicamente no toma metformina en monoterapia, sino una combinación de metformina + linagliptina.

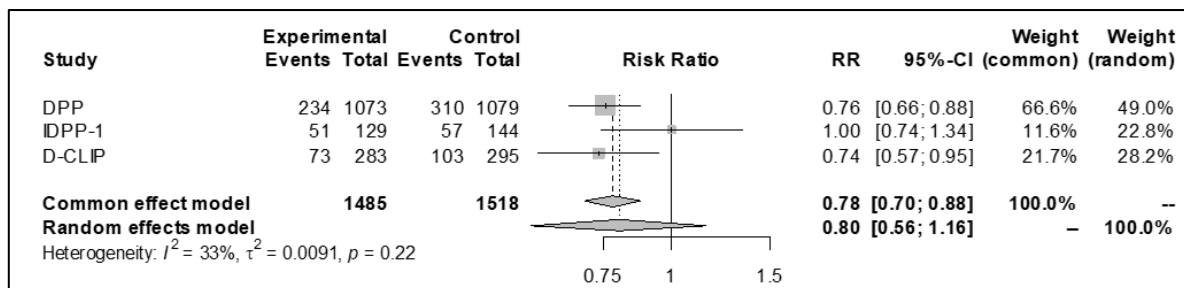


Figura 3: Resultados del metaanálisis de la metformina basado en el Riesgo Relativo

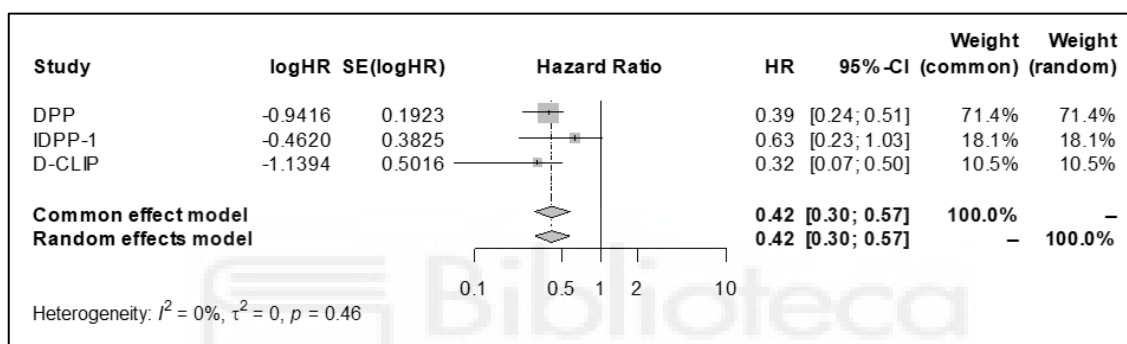


Figura 4: Resultados del metaanálisis de la metformina basado en el Cociente de Riesgos

Al aplicar la escala GRADE al efecto protector de la metformina en prediabetes se obtuvo una calidad de la evidencia moderada si nos atenemos al riesgo de sesgo de los estudios y a la existencia de una baja heterogeneidad de los estudios [14].

7.4. METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PIOGLITAZONA

En lo que a la pioglitazona se refiere (“Anexo II”) el metaanálisis muestra una heterogeneidad muy alta (superior al 85%) lo que impide obtener conclusiones (figuras 5 y 6).

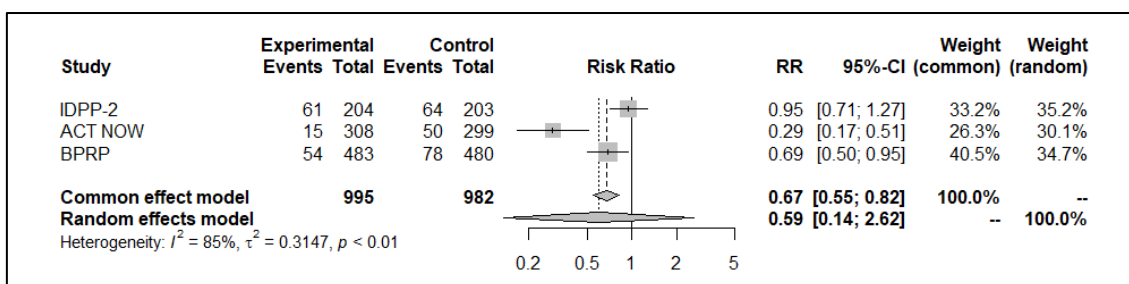


Figura 5: Resultados del metaanálisis de la pioglitazona basado en el Riesgo Relativo.

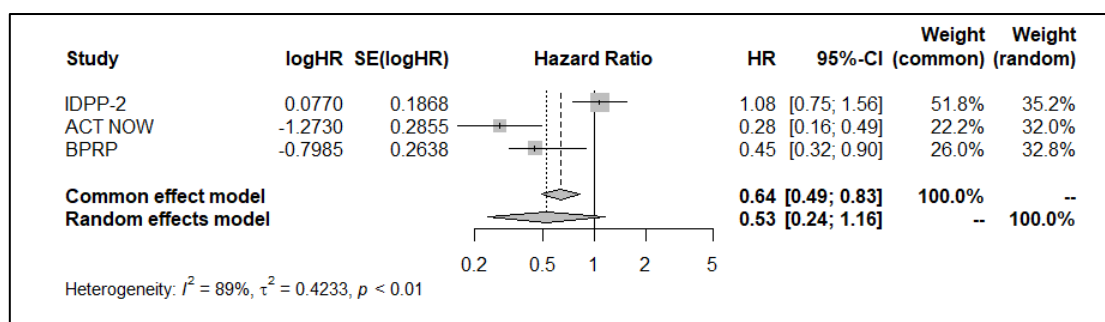


Figura 6: Resultados del metaanálisis de la pioglitazona basado en el Cociente de Riesgos

Al aplicar la escala GRADE al efecto protector de la pioglitazona en prediabetes se obtuvo una calidad de la evidencia baja debido a la muy alta heterogeneidad de los estudios y la inconsistencia de los resultados [14].

8. DISCUSIÓN

El tratamiento farmacológico de la prediabetes para evitar su progresión a diabetes ha sido de gran interés para la comunidad científica como lo prueba la gran cantidad de publicaciones aparecidas en los últimos años. Sin embargo, un número muy reducido de éstas publicaciones corresponden a ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego con un control mínimo de sesgos. En el caso de la pioglitazona, los estudios presentan una elevada heterogeneidad e inconsistencia que impiden extraer evidencias de calidad, mientras que los de metformina presentan una mayor homogeneidad pero una ausencia de significación estadística a favor de la intervención.

Algunas hipótesis que se han postulado para explicar la heterogeneidad entre los estudios son la existencia de diferencias étnicas en los mecanismos de resistencia a la

insulina de las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos ACT NOW e IDPP-2. La discordancia entre los resultados de estos estudios es llamativa resultando la pioglitazona más efectiva a la hora de disminuir el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes americanos (ACT NOW) que en población indio-asiática (IDPP2) [19]. Un efecto similar se observa en el estudio IDPP-1 donde la metformina no modifica la progresión a diabetes en la población indio-asiática [16].

Por otro lado, en el estudio IDPP-2, las modificaciones en el estilo de vida conseguían reducir la incidencia de diabetes en un 55% en un plazo de tiempo de 3 años, en comparación con el grupo control. Este gran efecto protector podría dificultar en estudios de tamaño muestral reducido la identificación de un posible efecto protector adicional del fármaco, especialmente si se trata de un efecto pequeño [19].

En este sentido se ha discutido si la dosis de 30 mg de pioglitazona que recibieron los participantes del estudio IDPP-2 podría ser subóptima en la prevención de diabetes en pacientes con prediabetes. Sin embargo, esta sugerencia no es acorde con el hecho de que dosis de 15 a 30 mg/día de pioglitazona resultan efectivas en diabéticos [19].

El estudio de metformina con mayor tamaño muestral (DPP) también apoya que las modificaciones intensivas en el estilo de vida son más eficaces previniendo la diabetes que la asociación de metformina y ejercicio físico. Además, dichas modificaciones redujeron el impacto de otros factores de riesgo cardiovascular [15]. De la misma forma, en el estudio IDPP-1 la adición de metformina a las medidas higiénico-dietéticas en la población indio-asiática no aportó beneficio alguno [16].

Por último, y en relación a la asociación que se ha observado entre edad avanzada, hiperglucemia e IMC y el desarrollo de DM2 en pacientes prediabéticos, cabe destacar que en el estudio de Da Quing se analizó la incidencia de diabetes en función del IMC

observándose una reducción de la incidencia de diabetes tanto en los subgrupos con sobrepeso como en los que tenían normopeso descartándose la influencia del IMC sobre el posible efecto protector de los fármacos estudiados [7]. Sin embargo, en el estudio BPRP se observó el mayor porcentaje de reversión a normoglucemia entre los pacientes menores de 40 años y con un IMC ≥ 30 kg/m² [20] y en el estudio IDPP-1 se requirieron menores dosis de metformina en la población de indios-asiáticos probablemente por sus menores IMC [16]. Todos estos datos apoyan que una parte, al menos, de la heterogeneidad observada en los ensayos clínicos de prediabetes se deba a diferencias metabólicas en las distintas poblaciones estudiadas.

Por todo lo anterior, se precisa de nuevos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego que estudien la eficacia de fármacos en el tratamiento de la prediabetes controlando y homogenizando adecuadamente las características de las poblaciones estudiadas.

9. CONCLUSIONES

El metaanálisis realizado con pioglitazona presenta una alta heterogeneidad que dificulta la obtención de conclusiones, mientras que el de metformina presenta una baja heterogeneidad, pero sin resultados significativos a favor de la intervención.

La metformina mostró un efecto protector en dos estudios (entre ellos, el de mayor tamaño muestral) y un efecto neutro en el tercer estudio (*figuras 3 y 4*). En el caso de la pioglitazona, en 2 estudios se observó un efecto protector y en un estudio el efecto resultó neutro (*figuras 5 y 6*). El reducido número de estudios, los efectos opuestos y la heterogeneidad entre los estudios, consecuencia de diferencias étnicas y metabólicas entre las poblaciones de pacientes estudiadas, impiden sacar conclusiones

científicamente válidas de los datos en conjunto y no pueden proponerse estos fármacos en el tratamiento de la prediabetes.

En la mayoría de estos estudios, las modificaciones intensivas en el estilo de vida muestran una eficacia similar o mayor a la del tratamiento con metformina o pioglitazona. Por ello, cabría realizar un gran ensayo clínico diseñado específicamente para estudiar si es posible lograr la prevención primaria de la DM2 mediante una intervención no farmacológica en un entorno de atención primaria.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e*. McGraw Hill; 2018. Accessed marzo 30, 2023. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=213018745>
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):753-9. doi: 10.2337/dc07-9920. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327355/>
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022 Jan;40(1):10-38. doi: 10.2337/cd22-as01. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/1/10/139035/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2022>
4. Jgiraldez. Prediabetes [Internet]. *GuíaSalud*; 2019. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/diabetes-tipo-2-prediabetes/>
5. Mata M, Artola S, Escalada J, Ezkurra P, Ferrer JC, Fornos JA, Girbés J, Rica I. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de trabajo de consensos y guías clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Farm Comunitarios* 2014 Dec 30;6(4):26-39. doi: 10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).004.05

6. Coronado-Malagón M, Gómez-Vargas JI, Espinoza-Peralta D, et al. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. *Gac Med Mex.* 2009;145(4):269-272.
7. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997 Apr;20(4):537-44. doi: 10.2337/diacare.20.4.537. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9096977/>
8. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de diabetes de la FID, 10ª ed. Bruselas, Bélgica: 2021. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
9. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; 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 May 3;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333990/>
10. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011 Mar

- 24;364(12):1104-15. doi: 10.1056/NEJMoa1010949. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Jul 14;365(2):189. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Sep 1;365(9):869.
11. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica metformina TEVA 850 mg comprimidos recubiertos con películas EFG [Internet]. Madrid (España); septiembre 2009. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71399/FichaTecnica_71399.html#3-forma-farmac-utica
 12. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios Ficha técnica pioglitazona cinfa 30 mg comprimidos EFG [Internet]. Navarra (España); septiembre 2012. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76485/FT_76485.html
 13. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
 14. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica [GRADE: Methodology for formulating and grading recommendations in clinical practice]. Aten Primaria. 2015 Jan;47(1):48-55. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.013. Epub 2014 Mar 29
 15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J

- Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11832527/>
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). *Diabetología*. 2006 Feb;49(2):289-97. doi: 10.1007/s00125-005-0097-z. Epub 2006 Jan 4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391903/>
17. Guardado-Mendoza R, Salazar-López SS, Álvarez-Canales M, Farfán-Vázquez D, Martínez-López YE, Jiménez-Ceja LM, Suárez-Pérez EL, Angulo-Romero F, Eviaviscarra ML, Montes de Oca-Loyola ML, Durán-Pérez EG, Folli F, Aguilar-García A. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism*. 2020 Mar;104:154054. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154054. Epub 2019 Dec 28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887309/>
18. Weber MB, Ranjani H, Staimez LR, Anjana RM, Ali MK, Narayan KM, Mohan V. The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1760-7. doi: 10.2337/dc16-1241. Epub 2016 Aug 8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504014/>
19. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Kumar CK, Seeli AC, Shetty AS. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2).

- Diabetologia. 2009 Jun;52(6):1019-26. doi: 10.1007/s00125-009-1315-x. Epub 2009 Mar 10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19277602/>
20. Luo Y, Paul SK, Zhou X, Chang C, Chen W, Guo X, Yang J, Ji L, Wang H. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of Beijing Prediabetes Reversion Program: A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Lifestyle Intervention and/or Pioglitazone in Reversion to Normal Glucose Tolerance in Prediabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:7602408. doi: 10.1155/2017/7602408. Epub 2017 Jan 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168204/>



11. ANEXO I

ESTUDIO	“REDUCTION IN THE INCIDENCE OF TYPE 2 DIABETES WITH LIFESTYLE INTERVENTION OR METFORMIN” → ESTUDIO DPP Población Estadounidense	The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial → Población Mexicana
METODOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego. - 3234 participantes. - <u>3 grupos:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupo con placebo (2 pastillas diarias) + recomendaciones estándar en el estilo de vida. ○ Grupo con metformina (859 mg dos veces/día) + recomendaciones estándar en el estilo de vida. ○ Grupo con un programa intensivo de modificaciones en el estilo de vida. OBJETIVO: Pérdida de peso del 7%. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mínimo 150 min de ejercicio físico/semana. ▪ Dieta baja en grasas y en calorías ○ Existía un 4º grupo de intervención con troglitazona, que fue interrumpido por su alta hepatotoxicidad. - <u>Duración del seguimiento:</u> 2.8 años aproximadamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. <ul style="list-style-type: none"> ○ Cegamiento de los investigadores y de los participantes. - 144 pacientes. - <u>2 grupos:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N: 74 participantes conformaron el grupo 1: tratamiento con linagliptina/metformina 2.5/850 mg + modificaciones en estilo de vida. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esas dosis se tomaban cada 24h durante 1er mes. ▪ Posteriormente, se tomaban cada 12h. ○ N: 70 participantes conformaron el grupo 2: metformina 850 mg cada 12h + modificaciones en estilo de vida. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Esa dosis se tomaba cada 24h durante 1er mes. ▪ Posteriormente, se tomaba cada 12h. - <u>Modificaciones del estilo de vida:</u> dieta prescrita (55- 60% de hidratos de carbono, 25–30% grasas, and 10–15% proteínas) con el objetivo de perder un 5-7% de su peso, así como recomendaciones de ejercicio físico (pauta ascendente hasta alcanzar 150 min/semana de ejercicio moderado o 75 min/semana de ejercicio intenso). - <u>Duración del seguimiento:</u> 2 años aproximadamente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - > ó = a 25 años (media de edad de los participantes: 51 años). - > ó = a un IMC de 24 (media del IMC fue de 34). - Glucemia basal de 95-125 mg/dl (5.3-6.9 mmol/l). <ul style="list-style-type: none"> o ≤125 mg/dl en <i>American Indian clinics</i>. - Glucemia postprandial (2h tras 75 gr glucosa vía oral) de 140-199 mg/dl (7.8 -11 mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> o Se basan en las guías ADA. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con IGT alterado (140-199 mg/dl) con o sin IFG (100–125 mg/dl) alterado. - Mínimo 2 factores de riesgo de DM2 de los establecidos por la Asociación Americana de Diabetes. - 18-65 años.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Participantes que toman medicamentos que alteran la tolerancia a la glucosa. - Participantes con enfermedades que reducen su expectativa de vida o su capacidad para participar en el ensayo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si han estado en tratamiento en los últimos 3 meses con fármacos que alteran los niveles de glucosa. - Antecedentes de condiciones o patologías médicas que afecten al metabolismo de la glucosa o al peso corporal. - Triglicéridos > 400 mg/dl. - Embarazadas. - TAS>180 mmHg o TAD>105 mmHg.
VARIABLE PRINCIPAL	<ul style="list-style-type: none"> - La incidencia acumulativa de diabetes. - Los casos de diabetes por cada 100 personas/año. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de DM2 y de regresión a normoglucemia. - Variables secundarias: cambios en peso corporal, en sensibilidad a la insulina, en niveles de glucagón, en la función de las células beta-pancreáticas, etcétera.
ADHERENCIA Y SEGURIDAD	<p>Adherencia: 97% de los participantes del grupo placebo y un 84% de los tratados con metformina tomaron la totalidad de la dosis, dos veces al día. En el grupo con un programa intensivo en modificaciones en el estilo de vida, los porcentajes de adherencia a los cambios en el peso, en la dieta y en el ejercicio fueron más variables y menores que en los otros 2 grupos mencionados.</p> <p>Seguridad: el índice de síntomas gastrointestinales fue mayor en el grupo tratado con metformina, mientras que los síntomas musculoesqueléticos primaron más en el grupo con un programa intensivo de modificaciones en el estilo de vida.</p>	<p>Adherencia: lograron completar el seguimiento 36 individuos del grupo 1 y 27 del grupo 2. Estas pérdidas de seguimiento se debieron mayoritariamente a asuntos personales. Sólo hubo 2 casos de abandono por efectos adversos (diarrea y náuseas) en el grupo 2.</p> <p>Efectos adversos: En el grupo 1 se dieron 5 casos de diarrea, 2 casos de náuseas y 1 caso de cefalea. En el grupo 2 se dieron 6 casos de diarrea, 2 de náuseas y 2 de cefaleas.</p>

<p>RESULTADOS</p>	<p>La incidencia de diabetes fue de 11, 7.8, 4.8 casos por 100 personas/año en los grupos de placebo, metformina y modificaciones en el estilo de vida, respectivamente.</p> <p>Las modificaciones en el estilo de vida redujeron la incidencia en un 58% la metformina en un 31%, en comparación con el placebo.</p> <p>Las modificaciones en el estilo de vida redujeron la incidencia de diabetes en un 39% en comparación con el grupo tratado con metformina. En definitiva, ambas intervenciones consiguieron reducir la transición a diabetes, pero los cambios en los hábitos de vida saludable consiguieron realizarlo de forma más efectiva.</p> <p>La incidencia acumulativa de diabetes a los 3 años fue de 28.9%, 21.7%, 14.4% en los grupos de placebo, metformina y modificaciones en el estilo de vida, respectivamente. Por tanto, se concluye que el programa intensivo de modificaciones en el estilo de vida previene 1 de cada 7 casos de diabetes tratados durante 3 años.</p>	<p>La incidencia de DM2 en el grupo 1 y 2 fue de 1 y 7 casos a los 6 meses de seguimiento, de 2 y 9 casos a los 12 meses, de 3 y 9 casos a los 18 meses, así como de 4 y 10 casos a los 24 meses, respectivamente. Por tanto, existe una diferencia significativa en la reducción de la progresión a DM2 en el grupo tratado con linagliptina + metformina + modificaciones en el estilo de vida. Asimismo, la probabilidad de regresión a normoglucemia fue significativamente mayor en el grupo 1 con respecto al grupo 2 (52.7% y 33.3% respectivamente).</p> <p>Sin embargo, el estudio sugiere que estos resultados deberían ser confirmados con un ensayo que incluya una muestra poblacional mayor, que fuese seguida durante un mayor período de tiempo.</p>
--------------------------	--	--

<p>ESTUDIO</p>	<p>“A Randomized Controlled Clinical Trial of Lifestyle Intervention and Pioglitazone for Normalization of Glucose Status in Chinese with Prediabetes” → Estudio BPRP</p>	<p>“Pioglitazona para la prevención de la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa” → Estudio ACT NOW</p>
<p>METODOLOGÍA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. - 1945 participantes aleatorizados. - <u>4 grupos:</u> 	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. - 602 pacientes aleatorizados. - <u>2 grupos:</u> grupo tratado con placebo vs grupo con pioglitazona. <ul style="list-style-type: none"> o De inicio, recibieron 30 mg de pioglitazona al día o placebo.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ A. Intervención convencional en estilo de vida + placebo. ○ B. Intervención intensiva en el estilo de vida + placebo. ○ C. Intervención convencional en el estilo de vida + pioglitazona 30 mg diarios. ○ D. Intervención intensiva en el estilo de vida + pioglitazona 30 mg diarios. - <u>Intervención intensiva en estilo de vida</u> consistía en: <ul style="list-style-type: none"> ○ Al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-vigorosa (3-6 MET). ○ Aunque se les animó a realizar unos 180-300 minutos de ejercicio semanales. ○ Además del ejercicio aeróbico, se les recomendó combinar ejercicio de resistencia semanales. - <u>Objetivos de la dieta</u>: balance energético negativo. <ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit de 300 Kcal para participantes con sobrepeso. ○ Déficit de 500 Kcal para participantes obesos. ○ Pérdida de peso del 5-10% o de 2-4Kg por semana en participantes con sobrepeso u obesidad. - <u>Periodicidad de las visitas</u>: cada 2-3 semanas durante las primeras 13 semanas y más tarde, cada 13 semanas. - <u>Duración total del seguimiento</u>: 3 años. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Un mes después, se aumentó la dosis de pioglitazona a 45 mg diarios. - <u>Periodicidad de las visitas</u>: a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses durante el primer año del estudio y una vez cada 3 meses a partir de entonces. - <u>Duración total del seguimiento</u>: 2.4 años.
--	---	--

<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hombres y mujeres de entre 25-70 años. - IMC entre 22-35 kg/m². - Prediabéticos definidos por uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ IFG (Impaired fasting glucose): Glucemia basal >6.1 mmol/L (110 mg/dL) y <7.0 mmol/L (126 mg/dL) mientras que glucemia 2h postprandial < 7.8 mmol/L (140 mg/dL). ○ IGT (Impaired glucosa tolerance): Glucemia basal <7 mmol/L (126 mg/dL), mientras que la glucemia 2h postprandial ≥7.8 mmol/L (140 mg/dL) y <11.1mmol/L (200 mg/dL). ○ De acuerdo con la clasificación WHO de diabetes, los pacientes que cumple tanto IGT como IFG se diagnosticaban de IGT. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hombres y mujeres de cualquier raza > ó = 18 años. <ul style="list-style-type: none"> ○ La edad media fue de 52.3 +- 0.5 años. - Pacientes con intolerancia a la glucosa definida como un nivel de glucosa a las 2h de 140 a 199 mg por decilitro [7,8 a 11,0 mmol por litro] tras un test oral de tolerancia a la glucosa. - IMC de 25 ó >. <ul style="list-style-type: none"> ○ El IMC medio fue de 34.5 +-0.4. - Pacientes con una glucemia en ayunas entre 95 y 125 mg por decilitro (5,3 y 6,9 mmol por litro). - Durante el curso del reclutamiento, los criterios de inclusión glucémicos se modificaron para incluir pacientes con un nivel de glucosa plasmática en ayunas entre 90 y 125 mg por decilitro (5,0 y 6,9 mmol por litro) si su nivel de glucosa plasmática de 2 horas durante el control oral de glucosa- la prueba de tolerancia estuvo entre 170 y 199 mg por decilitro (9,4 y 11,1 mmol por litro). - Al menos otro factor de riesgo de diabetes: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 1 componente del síndrome metabólico. ○ Hª familiar de DM2 en ≥ 1 familiar de 1er grado. ○ Hª de DM gestacional. ○ Sd de ovario poliquístico. ○ Pertenecientes a minorías étnicas.
<p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</p>	<p>Listado completo en el material complementario (enlace en esta página: https://www.hindawi.com/journals/jdr/2017/7602408/)</p>	<p>Listado completo en dicho enlace: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1010949/suppl_file/nejmoa1010949_appendix.pdf</p>
<p>VARIABLE PRINCIPAL</p>	<p>El objetivo del estudio es determinar el porcentaje de pacientes que experimentan una reversión de su prediabetes a un estado normogluémico en un período de 3 años de seguimiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se define como normogluemia una glucemia basal menor a 6.1 mmol/L y una glucemia 2h postprandial menor a 7.8 mmol/L. 	<p>Examinar si la pioglitazona puede reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en adultos con intolerancia a la glucosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La tasa de incidencia anual de DM2 (definida como un nivel de glucosa en plasma en ayunas ≥126 mg por decilitro [≥7,0 mmol por litro] o un nivel de glucosa a las 2 horas ≥200 mg por decilitro [11,1 mmol por litro]).

	<p>VARIABLES SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de Diabetes tipo 2. - Tiempo necesario para adquirir niveles normales de glucemia. - Cambios en los niveles de HbA1c - ETC. 	<ul style="list-style-type: none"> - El índice de riesgo para la conversión a diabetes en el grupo de pioglitazona. - La conversión a tolerancia normal a la glucosa. <p>VARIABLES SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducciones en los niveles de glucosa en ayunas y a las 2h. - Reducciones en los niveles de HbA1c. - Reducciones en la presión arterial sistólica. - El cambio en el colesterol HDL y en los triglicéridos. - El aumento de la sensibilidad a la insulina. - Ritmo de engrosamiento de la íntima-media carotídea, etcétera.
<p>ADHERENCIA Y SEGURIDAD</p>	<p>Baja adherencia a la dieta en las intervenciones intensivas.</p> <p>El edema fue el efecto adverso considerado más relevante por los investigadores. No se vieron diferencias entre los 4 grupos.</p>	<p>Efectos adversos: la ganancia de peso fue mayor con pioglitazona que con placebo (3,9 kg vs 0,77 kg, P<0,001) y el edema fue más frecuente (12,9% vs 6,4%, P=0,007). El aumento de peso fue una de las causas de abandono del estudio.</p> <p>La tasa de adherencia al régimen del estudio, evaluada mediante el recuento de comprimidos, fue superior al 80% en ambos grupos.</p> <p>Las pérdidas durante el seguimiento fueron relativamente altas en ambos grupos (24 % en el grupo de placebo y 30 % en el grupo de pioglitazona, sin diferencia significativa). Debido a que las tasas de retiro y las características iniciales fueron similares entre los grupos, los resultados sesgados parecen poco probables.</p>
<p>RESULTADOS</p>	<p>Tras 3 años de seguimiento: 60%, 50.3%, 56.6%, y un 65.1% de pacientes experimentaron una reversión de su prediabetes a un estado normoglucémico en los grupos A, B, C y D respectivamente. Por tanto, en comparación con el grupo A, los tres grupos restantes no mostraron un beneficio significativo en dicha reversión.</p>	<p>La tasa de incidencia anual de DM2 calculada sobre la base de años-persona fue de 2.1% en el grupo de pioglitazona y del 7.6% en el grupo de placebo (P<0,001).</p>

	<p>La proporción de pacientes que mostraron un mayor porcentaje de reversión fueron aquellos menores de 40 años y con un IMC \geq 30 kg/m².</p> <p>En comparación con el grupo A, el grupo D mostró una reducción del riesgo de desarrollar diabetes de un 45% (95% IC de HR: 0.32, 0.90, p = 0.024). En los grupos B y C la tendencia a desarrollar diabetes fue similar.</p> <p>La incidencia de diabetes fue de 11.18% a 16.33% entre los 4 grupos.</p>	<p>El índice de riesgo para la conversión a diabetes en el grupo de pioglitazona fue de 0.28 (intervalo de confianza del 95 %, 0,16 a 0,49; P<0,001).</p> <p>La conversión a tolerancia normal a la glucosa se produjo en el 48% de los pacientes del grupo de pioglitazona y en el 28% de los grupos placebo (P<0,001).</p> <p>NNT: para evitar 1 caso de DM2 hay que tratar a 8 pacientes con pioglitazona durante 2.2 años.</p> <p>NNT: para evitar 1 casa de DM2 hay que tratar con pioglitazona a 18 pacientes durante 1 año.</p> <p>CONCLUSIÓN: En comparación con el placebo, la pioglitazona redujo el riesgo de conversión de la intolerancia a la glucosa en diabetes mellitus tipo 2 en un 72 %, pero se asoció con un aumento de peso significativo y edema.</p>
--	--	--

ESTUDIO	<p>“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 → Población india asiática)”</p>	<p>Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2 → población india asiática)</p>
METODOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado. - Duración del seguimiento: 3 años. - Un total de 531 participantes. - LIMITACIONES: <ul style="list-style-type: none"> o No es doble ciego. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado. - Cegamiento de los investigadores, del personal de la investigación y de los participantes. - 2 grupos:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ No controlado por placebo. ○ “However, the principal investigators were blinded to the outcome until they were asked to close the study by the international data monitoring committee”. - 4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupo 1: grupo control, que recibió consejos para el cuidado de su salud. ○ Grupo 2: modificación del estilo de vida. ○ Grupo 3: tratamiento con metformina. ○ Grupo 4: modificación del estilo de vida + metformina. - Los participantes del grupo 3 y 4 debían redactar un diario con la adherencia a la metformina. - La dosis inicial fue de 2 pastillas diarias de 250 mg. Tras 2 semanas, se incrementó a 2 pastillas diarias de 500 mg en 50 pacientes. Sin embargo, esta dosis se mantuvo durante sólo 40 días porque los pacientes notificaron síntomas de hipoglucemia, exceso de hambre y de sudoración y mareos. Durante el resto del seguimiento se instauró de nuevo la dosis inicial. - Todos recibieron indicaciones para modificar la dieta: reducción de calorías, de hidratos de carbono refinados y de grasas. Evitar los azúcares e incluir más alimentos ricos en fibra. - Sujetos que andaban o iban en bici más de 30 minutos diarios, así como los que practicaban ejercicio regularmente se les sugirió que siguiesen con su rutina. Sin embargo, se recomendó a los sedentarios andar enérgicamente un mínimo de 30 minutos diarios. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Grupo 1 (203 participantes): modificaciones en el estilo de vida + placebo. ○ Grupo 2 (204 participantes): modificaciones en el estilo de vida + pioglitazona. - Modificaciones en el estilo de vida: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieta saludable + ejercicio físico regular incluyéndolo en la actividad laboral, en el tiempo de ocio, así como en las formas de transporte de los participantes. ○ Aquellos que por su trabajo debían hacer ejercicio físico, caminar o ir en bicicleta más de 30 minutos diarios, se les recomendó que siguiesen con su rutina. Sin embargo, se recomendó a los sedentarios andar enérgicamente un mínimo de 30 minutos diarios. ○ Todos recibieron indicaciones para modificar la dieta: reducción de calorías, de hidratos de carbono refinados y de grasas. Evitar los azúcares e incluir más alimentos ricos en fibra. - Pioglitazona: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis inicial de 15 mg/día. ○ Se incrementó a 30 mg/día en todos los participantes a los 6 meses. ○ Se volvió a incrementar a 45 mg/día en 10 participantes de cada grupo. No obstante, en ambos grupos, más del 60% se quejó de mareos y de debilidad, por lo que se volvió a reestablecer la dosis a 30 mg/día. - Seguimiento durante 3 años.
--	--	--

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes indios asiáticos nativos diagnosticados de IGT persistente tras 2 mediciones positivas. Son prediabéticos definidos por los criterios de “The World Health Organization” (IFG <7.0 mmol/l [<126 mg/dl]; IGT 7.8–11.0 mmol/l [140–199 mg/dl]) - Participantes de clase media (working in service organisations and also from their families). - No diabéticos y sin patologías de interés distintas a la prediabetes. - Entre 35-55 años con independencia del género. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes indios asiáticos nativos diagnosticados de IGT persistente. - Hombres y mujeres de entre 35-55 años. - Todos los participantes eran empleados de una junta de ferrocarriles y de electricidad. Asimismo, se incluyeron familiares de estos trabajadores en el estudio.
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes diabéticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes diabéticos.
VARIABLE PRINCIPAL	<p>El desarrollo de diabetes definido por una IFG ≥ 7.0 mmol/l (≥ 126 mg/dl) y/o a IGT ≥ 11.1 mmol/l (≥ 200 mg/dl). La incidencia de diabetes y las reducciones del riesgo de progresión.</p>	<p>Los participantes seleccionados fueron informados de que las modificaciones en el estilo de vida conseguían prevenir la prevención primaria de prediabetes a diabetes, debido a que existía evidencia al respecto. Por tanto, el objetivo principal era valorar si la adición de pioglitazona era capaz de potenciar la eficacia de las modificaciones en los hábitos de vida.</p>
ADHERENCIA Y SEGURIDAD	<p>ADHERENCIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adherencia a la metformina fue de 90.0% en el grupo 2 y de 95.1% en el grupo 4. - Las pérdidas de seguimiento supusieron un pequeño porcentaje y ocurrió en todos los subgrupos. <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se dieron 11 casos de eventos cardiovasculares: 2 en el grupo 1, 4 en el grupo 2 y 5 en el grupo 4. - En el grupo 1 murió un paciente en el período postoperatorio de un accidente cerebrovascular. - En el grupo 2 murió un paciente una encefalopatía hepática. 	<p>ADHERENCIA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Siguieron una dieta saludable un 82.3% de los pacientes tratados con pioglitazona, y un 85% en el grupo placebo. - La adherencia al ejercicio físico regular fue de 62% en el grupo tratado con pioglitazona y del 66.7% en el grupo control. - La adherencia al tratamiento farmacológico fue del 61.3% con respecto a la pioglitazona y del 60.2% en relación al placebo. <p>PÉRDIDAS DE PARTICIPANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el grupo tratado con pioglitazona, 2 fallecieron por un paro cardíaco, mientras que en el grupo placebo, hubo 1 un paciente que falleció en un accidente de tráfico.

	<ul style="list-style-type: none"> - En el grupo 4 murió un paciente en el período postoperatorio de una cirugía de tiroides. - En el grupo 3 y 4 se notificaron síntomas de hipoglucemia en 22 pacientes tras la toma de 2 dosis diarias de 500 mg de metformina. Los síntomas se aliviaban tras la ingesta de alimentos. Asimismo, hubo 5 casos de síntomas gastrointestinales tras la toma de estas dosis de metformina. No obstante, dichos síntomas no se repitieron tras reducir la dosis a 250 mg de metformina, dos veces al día. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se perdió el seguimiento de 21 individuos en el grupo tratado con pioglitazona y 16 en el grupo placebo. <p>SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En el grupo tratado con pioglitazona, los problemas cardíacos supusieron la muerte de 2 pacientes y el ingreso hospitalario de otros 2 pacientes. Aunque también se dieron 2 casos de enfermedad cardíaca en el grupo control. - Hubo más ingresos hospitalarios en el grupo control por diversas razones: fracturas, litiasis, infecciones... - 3 de los 4 participantes en los que se detectó elevación de transaminasas se encontraban en el grupo tratado con placebo,
<p>RESULTADOS</p>	<p>La incidencia acumulada de diabetes a los 3 años fue del 55% en el grupo control. Fue significativamente menor en los otros 3 grupos (Grupo 2 = 39.3%, Grupo 3 = 40.5%, Grupo 4 = 39.5%). La progresión de IGT a diabetes fue mayor en la población india asiática con respecto a otras poblaciones estudiadas en otros ensayos clínicos.</p> <p>Las reducciones en el riesgo relativo y absoluto de diabetes fueron significativas en los 3 grupos de intervención (Grupo 2 (28.5%) y Grupo 4 (28.2%) mostraron reducciones similares del riesgo relativo, mientras que el grupo 3 mostró una reducción algo menor de dicho riesgo (26.4%)). La reducción del riesgo absoluto fue de 14.5/100, lo que representa una cifra superior a la registrada en el estudio DPP (7.2/100)</p> <p>El número necesario a tratar para prevenir un caso incidente de diabetes fue similar tanto el grupo 2 (6.4) como en el grupo 4 (6.5). El número necesario a tratar en el grupo 3 fue de 6.9. Como</p>	<p>Se confirmaron los resultados obtenidos en el estudio IDPP-1: en pacientes prediabéticos de nacionalidad india asiática, las modificaciones en el estilo de vida conseguían reducir la incidencia de diabetes en un 55% en un plazo de tiempo de 3 años de seguimiento, en comparación con el grupo control. Sin embargo, la adición del fármaco pioglitazona no supuso una potenciación del efecto que producían los cambios en los hábitos de vida. Este estudio sugiere la existencia de diferencias étnicas con respecto a la acción de los agentes farmacológicos empleados para prevenir la diabetes, que justifican los resultados obtenidos.</p> <p>Esto anterior contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios sobre tiazolidenidonas (troglitazona, rosiglitazona...) en la prevención de diabetes en pacientes prediabéticos de otras nacionalidades.</p> <p>La incidencia de diabetes tras 3 años de seguimiento fue similar en ambos grupos (pioglitazona=29.8% y placebo=31.6%). La reversión hacia normoglucemia se dio en un 40.9% pacientes tratados con pioglitazona</p>

	<p>apreciamos, dicho número es inferior al observado en el estudio DPP (13.9).</p> <p>Se concluye que es posible prevenir el desarrollo de diabetes en indios asiáticos con modificaciones en el estilo de vida. Asimismo, en esta población la metformina fue efectiva reduciendo dicha progresión en una dosis menor (500 mg/día) de la recibida en el estudio DPP (1700 mg/día). Los efectos fueron similares en el grupo 3 y 4, es decir no parecía existir un beneficio adicional al añadir metformina a las modificaciones en el estilo de vida.</p> <p>Los requerimientos de menores dosis de metformina en la población de indios asiáticos parecen deberse a menores IMC.</p>	<p>y en un 32.3% de participantes del grupo placebo. No se vio una diferencia significativa (χ^2 1.602, $p=0.109$).</p>
--	--	--

ESTUDIO	<p>The Stepwise Approach to Diabetes Prevention: Results From the D-CLIP Randomized Controlled Trial (ESTUDIO D-CLIP) → población INDIO-ASIÁTICA</p>
METODOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> - Ensayo clínico aleatorizado. - Los participantes, el personal y los investigadores del estudio no pudieron estar cegados a la asignación del grupo. - 578 participantes que se distribuyeron al azar en 2 grupos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Grupo control (n=295) con cambios en el estilo de vida: visitas individuales a un médico, dietista y entrenador físico. También se les dio una clase grupal de prevención de diabetes. ○ Grupo intervención (n= 283) con cambios en el estilo de vida + metformina (sólo si la necesitaban).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A los 4 meses o más tarde: se prescribió metformina en una dosis de 500 mg dos veces al día si se consideraba que tenían un alto riesgo de convertirse en diabetes, definida como IFG+IGT o IFG+ HbA.1c \geq5,7% (39 mmol/mol). ▪ Objetivos: \geq7 % de pérdida de peso y \geq150 min semanales de ejercicio de intensidad moderada <p>- <u>Tiempo de seguimiento</u>: 3 años.</p>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Individuos con sobrepeso (IMC: 23-27.5 Kg/m²) u obesidad (IMC $>$ ó = 27.5 Kg/m² y/o circunferencia de cintura $>$ ó = 90 cm para hombres o $>$ ó = 80 cm para mujeres). - Adulto de 20-65 años. - Criterios de prediabetes: <ul style="list-style-type: none"> ○ IFG: 5,6–6,9 mmol/L ○ IGT: 7,8–11,0 mmol/L
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes diabéticos. - Individuos con condiciones de salud importantes que impedían la participación en un programa de cambio de estilo de vida sin supervisión. - Embarazo o lactancia en curso.
VARIABLE PRINCIPAL	La variable principal a estudio fue la incidencia de diabetes.
ADHERENCIA Y SEGURIDAD	Todos los participantes sobrevivieron hasta el final del seguimiento. Algunos informaron de gastritis leve o moderada relacionada con el uso de metformina, pero ninguno de estos casos fue lo suficientemente grave como para dejar de tomar el medicamento. Hubo un solo participante que desarrolló una erupción tras la toma de metformina, pero se resolvió en cuanto se suspendió el fármaco. No constan más efectos secundarios.

	<p>Las pérdidas de seguimiento fueron del 4.7% en el grupo de intervención y del 4.6% en el grupo control.</p> <p>La adherencia media a metformina fue del 69.6%.</p>
RESULTADOS	<p>Tras 3 años de seguimiento, hubo una reducción relativa del 32% en la incidencia de diabetes en el grupo intervención en comparación con el grupo control.</p> <p>A los 3 años, el 34,9 % de los sujetos de control y el 25,7 % de los participantes de la intervención habían desarrollado diabetes con una incidencia anual promedio de diabetes del 11,1 % y el 7,8 %, respectivamente.</p> <p>El número necesario a tratar para prevenir un caso de diabetes con la intervención D-CLIP fue 9,8.</p> <p>Hubo pruebas que indicaron la heterogeneidad del efecto entre los tipos de prediabetes, con el mayor beneficio en las personas con IFG+IGT combinados (36 %), seguidas de IGT (31 %) y luego IFG (12 %).</p>
SESGOS	<p>Se ha dado un sesgo de realización por la falta de enmascaramiento del ensayo.</p>

ESTUDIO	CEGAMIENTO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO (AÑOS)	CRITERIOS PARA DEFINIR PREDIABETES	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	
					Grupo control	Grupo(s) intervención
DPP	Doble Ciego	2.8	IFG: 95-125 mg/dl (5.3-6.9 mmol/l) IGT: 140-199 mg/dl (7.8 -11 mmol/l)	Incidencia acumulada de DM2 tras 2.8 años.	28.9% (11 casos por 100 personas/año)	Grupo tratado con metformina: 21.7% (7.8 casos por 100 personas/año) Grupo tratado con modificaciones en estilo de vida: 14.4% (4.8 casos por 100 personas/año)
IDPP-1	No doble ciego	3	IFG <7.0 mmol/l [<126 mg/dl] IGT 7.8–11.0 mmol/l [140–199 mg/dl]	Incidencia acumulada de DM2 tras 3 años	Grupo 1: 55%	Grupo con modificaciones en estilo de vida: 39.3% Grupo tratado con metformina: 40.5% Grupo con modificaciones en el estilo de vida + metformina: 39.5%
PRELLIM	Doble ciego	2	IFG: 100–125 mg/dl IGT: 140-199 mg/dl	Incidencia de DM2 tras 2 años.	10 casos de DM2	4 casos de DM2
D-CLIP	No cegamiento	3	IFG: 5,6–6,9 mmol/L IGT: 7,8–11,0 mmol/L	Incidencia de DM2 tras 3 años	34.9%	25.7%
IDPP-2	Doble ciego	3	IFG <7.0 mmol/l [<126 mg/dl]	Incidencia de DM2 tras 3 años	31.6%	29.8%

			IGT 7.8–11.0 mmol/l [140–199 mg/dl])			
ACT NOW	Doble Ciego	2.4	IFG: 95-125 mg/dl (5.3-6.9 mmol/l) IGT: 140-199 mg/dl (7.8 -11 mmol/l)	Incidencia anual de DM2 Conversión a tolerancia normal a la glucosa	7.6% 28%	2.1% 48%
BPRP	Doble ciego	3	IFG: 110-126 mg/dl (6.1-7 mmol/L). IGT: 140-200 mg/dl (7.8 mmol/L-11.1 mmol/L).	% reversión a normogluemia	Estilo de vida + placebo: 60%	Intervención intensiva en el estilo de vida + placebo: 50.3% Intervención convencional en el estilo de vida + pioglitazona: 56.6% Intervención intensiva en el estilo de vida + pioglitazona: 65.1%

12. ANEXO II
DATOS EMPLEADOS PARA LA REALIZACIÓN DEL METAANÁLISIS

ESTUDIO CON METFORMINA	N _{control}	Incidencia acumulada de DM2 en grupo control	N _{intervención}	Incidencia acumulada de DM2 en grupo intervenido	Riesgo Relativo	Hazard Ratio	Límite superior del intervalo de confianza	Límite inferior del intervalo de confianza
DPP	1079	28.9%	1073	21.7%	0.76	0.39	0.24	0.51
IDPP-1	144	39.3%	129	39.5%	1.00	0.63	0.23	1.03
D-CLIP	295	34.9%	283	25.7%	0.74	0.32	7	50

ESTUDIOS CON PIOGLITAZONA	N _{control}	Incidencia acumulada de DM2 en grupo control	N _{intervención}	Incidencia acumulada de DM2 en grupo intervenido	Riesgo Relativo	Hazard Ratio	Límite superior del intervalo de confianza	Límite inferior del intervalo de confianza
IDPP-2	203	31.6%	204	29.8%	0.95	1.08	0.75	1.56
ACT NOW	299	16.7%	308	5%	0.29	0.28	0.16	0.49
BPRP	480	16.3%	483	11.2%	0.69	0.45	0.32	0.90