



# Endocrinología

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico *pág. 136*

Hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia *pág. 144*

## Puntos clave

- La diabetes tipo 2 (DM2) es un trastorno multisistémico de naturaleza heterogénea, en el que intervienen tanto factores genéticos como ambientales.
- Su prevalencia ha aumentado en la edad pediátrica en los últimos años, paralelamente al incremento de la obesidad.
- Se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, asociada a una disfunción progresiva de las células beta pancreáticas.
- La DM tipo 2 y otras situaciones prediabéticas se asocian a hipertensión arterial, dislipemia o incremento del riesgo cardiovascular.
- Se recomienda realizar un cribado de la DM tipo 2 en poblaciones obesas con factores de riesgo asociados.
- El manejo y tratamiento deben incluir cambios en el estilo de vida (ejercicio, dieta...) y tratamiento farmacológico (metformina con/sin insulino terapia).

## Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia

PURIFICACIÓN ROS Y RAQUEL BARRIO

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.  
 prosmon@hotmail.com; rbarrio.hrc@salud.madrid.org

La diabetes tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico multisistémico, de etiología heterogénea, en el que intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Se caracteriza por la existencia de resistencia a la insulina (IR) junto con una disfunción en la secreción de ésta<sup>1</sup>.

La prevalencia de DM2 en niños y adolescentes se ha incrementado alarmantemente en la última década de forma paralela al aumento de obesidad<sup>2-6</sup>. Ésta constituye la causa más frecuente de IR en la infancia y adolescencia<sup>7</sup>. Asimismo, y también asociado al incremento de la obesidad, recientemente se ha descrito un aumento en la prevalencia de 2 condiciones metabólicas consideradas como prediabéticas: la alteración de la glucemia en ayunas (AGA) y la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)<sup>3,6</sup>. Todas estas entidades se asocian a un incremento de la hipertensión arterial (HTA), perfil lipídico aterogénico y lesiones precoces de aterosclerosis, con el consiguiente incremento del riesgo cardiovascular.

### Epidemiología

La verdadera prevalencia e incidencia de DM2 en la infancia permanece desconocida debido a la ausencia de cribado rutinario. No obstante, hay numerosos datos que confirman que la prevalencia de DM2 en niños y adolescente se ha incrementado significativamente en la última década, no sólo en Estados Unidos sino también en diversos países de Europa, Asia, África, Australia y América del sur<sup>4,8-11</sup>.

La DM2 no fue reconocida en la edad pediátrica hasta principio de los años setenta<sup>12</sup>. Aunque la DM1 sigue siendo la forma más

frecuente de diabetes en esta edad, la DM2 ha llegado a ser más común que la DM1 en algunos países, como Japón y Taiwán<sup>13,14</sup>. En Europa su incidencia sigue siendo baja, del orden del 0,5-1%<sup>2,6,15</sup>. En España no hay datos publicados; en nuestra experiencia supone sólo el 1% de los pacientes diabéticos. En Estados Unidos la DM2 representa un 7-45% de los pacientes diagnosticados de diabetes<sup>2,6,16,17</sup>. Globalmente, ha habido un incremento importante de su incidencia en la última década<sup>8,13,14,18</sup>.

### Fisiopatología

La DM2 se caracteriza por grados variables tanto de IR, principalmente en músculo, tejido graso e hígado, como de disfunción de célula  $\beta$ . Ambos factores tienen origen mixto: genético y adquirido.

En situaciones de IR, inicialmente hay un aumento de actividad de la célula  $\beta$ . En esta adaptación están implicados: el incremento del metabolismo de la glucosa en dicha célula, la señalización por ácidos grasos libres (AGL) y la sensibilidad a las incretinas (GLP1, entre ellas) junto a una mayor actividad del sistema nervioso parasimpático en los islotes pancreáticos. Además, en las primeras fases, se produce una expansión de la masa celular. Estas adaptaciones pueden fallar por defectos genéticos o adquiridos.

El desarrollo de la hiperglucemia en la DM2 está precedido por una fase de hiperinsulinemia secundaria al aumento de la actividad de la célula  $\beta$  ante la IR. Ésta permite mantener, al menos durante un tiempo, la normoglucemia. Posteriormente, cuando se produce el fallo progresivo de la célula  $\beta$ , en el que

## Lectura rápida



### Introducción y epidemiología

La diabetes tipo 2 (DM2) es un trastorno multisistémico de naturaleza heterogénea, en el que intervienen tanto factores genéticos (herencia poligénica) como ambientales. Su prevalencia en la edad pediátrica se ha incrementado alarmantemente en los últimos años, de forma paralela al aumento de la obesidad en el ámbito mundial.



desempeña un papel importante la hiperglucemia postingesta, se llega a una situación de desdiferenciación celular y pérdida de masa celular por apoptosis. La disfunción de la célula  $\beta$  parece tener un papel crítico en la patogenia de la DM2.

Tanto la IR como el declinar de la célula  $\beta$  son fenómenos precoces. Ya en las fases previas a la diabetes, como son la AGA y la ATG, hay IR y defectos secretorios de insulina, lo cual apoya la existencia de una base genética. Cuando aparece la hiperglucemia, aunque se evidencie una marcada hiperinsulinemia, hay un déficit relativo de ésta en relación con el valor de glucosa.

En la disfunción de la célula  $\beta$  intervienen: la glucotoxicidad, la lipotoxicidad y el acúmulo de sustancia amiloide, entre otros. Los mecanismos de actuación no son bien conocidos. Tras la fase inicial de hiperinsulinemia, se va progresivamente alterando la fase de secreción precoz de insulina, lo que lleva a hiperglucemia posprandial y, más tarde, hiperglucemia en ayunas. La hiperglucemia aumenta el estrés oxidativo y, con el tiempo, va ejerciendo un efecto tóxico sobre la célula  $\beta$ , creándose un círculo vicioso entre aumento de glucemia y deterioro de la función de la célula  $\beta$ .

En la DM2 se ha evidenciado también una alteración en el procesamiento de proinsulina a insulina que, a su vez, induce una disfunción de la célula  $\beta$  y un depósito de sustancia amiloide, disminuyendo la captación de glucosa e inhibiendo la secreción de insulina. Sin embargo, no está claro si este depósito es causa o consecuencia del defecto de secreción de insulina.

En la IR parecen intervenir varios mecanismos: incremento de las AGL, de las citocinas inflamatorias y de las adipocinas que modulan la acción de la insulina. El acúmulo de triglicéridos, especialmente en la grasa visceral, lleva a la formación de adipocitos grandes que son resistentes a la insulina para inhibir la lipólisis, por lo cual se incrementan los valores de AGL y glicerol que, a su vez, incrementan la IR en el músculo y en el hígado.

El tejido graso hipertrofiado libera además citocinas inflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF)- $\alpha$  e interleucina 6, entre otros, que interfieren en la cascada de señalización de la insulina. Además, este tejido adiposo hipertrofiado produce una cantidad disminuida de adiponectina que tiene un efecto sensibilizador a la insulina en el músculo y en el hígado.

También parece desempeñar un papel significativo en la génesis de la DM2 la disfunción mitocondrial. Hoy se aboga que esta disfunción mitocondrial puede causar IR en tejidos

periféricos y alteración de la secreción de insulina inducida por la glucosa en las células  $\beta$ , así como una reducción en la masa de dichas células.

Finalmente, la DM2 probablemente representa una interacción compleja entre distintos genes y factores ambientales. La importancia del factor genético, poligénico, se basa en la observación de que hijos de pacientes con DM2, delgados y normoglucémicos tienen un metabolismo oxidativo de la glucosa reducido, y una disminución de la síntesis del glucógeno muscular. Hasta la actualidad, sólo un pequeño número de genes se han podido implicar en su riesgo: el gen *TCF7L2* (gen 2 del factor de transcripción 7), el gen de la calpaína 10, del canal de K dependiente de ATP (Kir 6.2), gen del factor heptonuclear 4, del receptor activado por el perisoma gamma (PPAR $\gamma$ ), del sustrato 1 del receptor de la insulina, del gen *WFS1*, entre otros. Estos genes involucrados en el desarrollo de la célula  $\beta$  y en la síntesis de insulina, parecen contribuir sustancialmente al riesgo de DM2<sup>19,20</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de la DM2 en la edad pediátrica incluyen: el sobrepeso/obesidad, la historia familiar positiva, pertenecer a grupos étnicos específicos de riesgo, el sexo femenino y otras condiciones que cursan con IR (fenotipo de IR).

**Sobrepeso.** Según la definición del CDC (índice de masa corporal [IMC] > percentil 85), es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la DM2 y predispone al desarrollo de diabetes mediante el incremento de la resistencia a la insulina. La asociación entre sobrepeso y DM2 se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios<sup>8,21-25</sup>.

**Genética.** La evidencia de un fuerte componente genético se basa en la observación de que el riesgo de DM2 se incrementa significativamente cuando hay familiares de primer grado afectados de ésta<sup>2</sup>. En un metaanálisis realizado por la American Diabetes Association (ADA) se objetivó que entre el 40 y el 80% de los niños y adolescentes con DM2 tenían al menos un padre afectado<sup>26</sup>.

**Grupos étnicos.** La DM2 es más común en determinados grupos étnicos, como los nativos americanos, afroamericanos, hispanos y asiáticos<sup>16</sup>. La incidencia más alta se ha descrito entre la población adolescente de indios Pima, en los que llega hasta el 51/1.000. También se

ha visto que la DM2 afecta desproporcionadamente a los individuos de raza negra, y hay evidencias de que el factor de IR es mayor en la población de raza negra e hispana que en los niños de raza blanca<sup>27,28</sup>.

**Sexo femenino.** Las niñas tienen de 1,3 a 1,7 veces más probabilidades que los niños de desarrollar DM2 en la infancia<sup>8,16</sup>. Además, se sabe que la IR es un componente del síndrome del ovario poliquístico (SOP) y las niñas afectadas tienen un mayor riesgo de desarrollar DM2.

**Otras condiciones.** Dentro de las situaciones que cursan con IR (fenotipo de IR) y que pueden predisponer al desarrollo de la DM2 destacan: los factores responsables de cambios hormonales y metabólicos de la programación intraútero, como la desnutrición prenatal<sup>29</sup> y la diabetes gestacional, la pubertad y la acantosis nigricans.

Durante la pubertad, en los estadios de Tanner II-IV, la sensibilidad a la insulina disminuye en torno a un 30%, en parte debido al incremento de la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento de la insulina (IGF)<sup>30</sup>.

La acantosis nigricans se asocia estrechamente con la existencia de obesidad, IR e hiperinsulinismo. Está presente en el 90% de los niños y adolescentes con DM2 y su prevalencia es 25 veces mayor en los afroamericanos que en resto de poblaciones. No obstante, la adiposidad es mejor predictor de IR que la acantosis nigricans en diversos grupos raciales<sup>31</sup>.

## Clínica

La forma de presentación de la DM2 es muy variable, con un amplio espectro de severidad<sup>2,21</sup>. No obstante, la mayoría de los pacientes comparten una serie de características, como la obesidad, el inicio puberal, los antecedentes familiares de primer grado con DM2 y fenotipo de IR. Se pueden reconocer 3 grandes grupos en relación con su forma de presentación clínica: asintomático, sintomático y cetoacidosis (CA) o cetosis.

La gran mayoría de los pacientes con DM2 es asintomática al diagnóstico y se identifica mediante programas de cribado o de forma casual al detectar hiperglucemia o glucosuria en un análisis rutinario.

En el grupo de pacientes sintomáticos la clínica fundamental se debe a la hiperglucemia e incluye generalmente poliuria, polidipsia y nicturia, de forma similar a lo que ocurre en la DM1. La pérdida de peso no suele ser un

hallazgo frecuente. En niñas adolescentes, la presencia de candidiasis vaginal puede ser el primer motivo de consulta médica.

La frecuencia de CA como forma de presentación de la DM2 se estima entre un 5 y un 25%<sup>2,32</sup>. Esta forma se conoce como forma "atípica" de DM2<sup>33-35</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de DM2 en el niño y adolescente se basa en los criterios establecidos por la ADA y son los mismos que para la población adulta (tabla 1)<sup>36</sup>. Tanto la AGA como la ATG se han considerado oficialmente como situaciones prediabéticas (tabla 1).

Una vez hecho el diagnóstico, hay que identificar el tipo de diabetes (DM1 frente a DM2) para optimizar el tratamiento, ya que su manejo difiere sustancialmente. En la mayoría de los casos la presentación clínica, junto con los datos de la historia y los hallazgos analíticos, permiten diferenciar bien ambos tipos de diabetes. No obstante, algún subgrupo de pacientes, sobre todo adolescentes con sobrepeso, comparten hallazgos clínicos y/o bioquímicos de ambos tipos, haciendo difícil e incluso a veces imposible un diagnóstico específico<sup>37</sup>. Las características diferenciales de ambos tipos de diabetes se reflejan en la tabla 2<sup>37,38</sup>.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes (ADA)<sup>39</sup>

### Diabetes

- Glucemia plasmática venosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l)
- Síntomas de hiperglucemia y una glucemia plasmática venosa en cualquier momento  $> 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)
- Glucemia plasmática venosa 2 h tras la sobrecarga oral de glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)

### Situaciones prediabéticas

Alteración de la glucemia en ayunas

- Glucemia plasmática venosa en ayunas = 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)

### Alteración de la tolerancia a la glucosa

- Glucemia plasmática venosa 2 h tras la sobrecarga oral de glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g) 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l)

## Lectura rápida



### Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza fundamentalmente por grados variables de resistencia a la insulina, especialmente en músculo, tejido graso e hígado, asociada a disfunción progresiva de la célula beta pancreática. Ambas alteraciones son fenómenos precoces, y se detectan anomalías en la secreción de insulina en fases previas al desarrollo de la diabetes.



## Lectura rápida



### Factores de riesgo

Hay diversos factores de riesgo para el desarrollo de la DM2, entre los que destaca el sobrepeso (IMC > percentil 85). Otros factores de riesgo incluyen: pertenecer a grupos étnicos en los que se ha demostrado una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la DM2, sexo femenino, historia familiar positiva y fenotipo de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, síndrome de ovario poliquístico en las niñas y pubertad).

**Tabla 2.** Características diferenciales de la DM1 y DM2

	DM1	DM2
Edad de presentación	Bimodal (4-6 y 10-14 años)	Pubertad
Forma de presentación	Aguda	Crónica-aguda
Cetosis/cetoacidosis	Común	5-25%
Historia familiar positiva	5-10%	85-98%
HLA-DR3/4	Frecuente	No asociación
Herencia	Poligénica	Poligénica
Factor racial	Caucásicos	Minorías raciales de riesgo
Secreción de insulina	Disminuida/ausente	Variable
Sensibilidad a la insulina	Normal tras control	Disminuida
Dependencia a la insulina	Permanente	Episódica
Sobrepeso	Generalmente no	> 90%
Acantosis nigricans	No	Común
Otros datos de resistencia a la insulina	No	Común
Autoanticuerpos pancreáticos*	85-98%	Infrecuente (máximo 36%)
Valores de péptido C	Disminuidos	Normales o aumentados

\*Anticuerpos frente a insulina (AAI), decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), tirosin fosfatasa (IA2 e IA2β) y citoplasma de islotes pancreáticos (ICA). DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

## Cribado de la diabetes mellitus tipo 2

La mayoría de los grupos defienden la realización del cribado en grupos de población de riesgo<sup>39</sup>. La American Academy of Pediatrics (AAP) y la ADA recomiendan la realización del cribado cada 2 años, iniciándose a los 10 años o al inicio de la pubertad, siempre que haya sobrepeso (IMC > percentil 85) asociado a 2 o más de los siguientes factores de riesgo<sup>36,39</sup>: DM2 en un familiar de primer o segundo grado, pertenecer a un grupo étnico de riesgo (nativos americanos, hispanicos, raza negra no hispanica y asiáticos americanos), signos de IR (acantosis, dislipemia, hipertensión o SOP). La ADA recomienda como método de elección para el cribado de DM2 y situaciones prediabéticas la determinación de glucosa en ayunas, a pesar de tener una menor sensibilidad, ya que se considera un método menos invasivo y de menor coste que la sobrecarga oral de glucosa (SOG)<sup>36,39</sup>.

## Complicaciones y comorbilidades

### Complicaciones agudas

La CA diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) pueden ser la forma de presentación de la DM2 o pueden

desarrollarse como complicación aguda posterior, relacionada con un control inadecuado. Entre el 10 y el 25% de los adolescentes con DM2 se presenta con CAD<sup>40</sup>. Por otra parte, el EHH, considerado previamente complicación propia de los adultos con DM2, ha cobrado interés en los últimos años tras describirse varios casos en la edad pediátrica<sup>41</sup>.

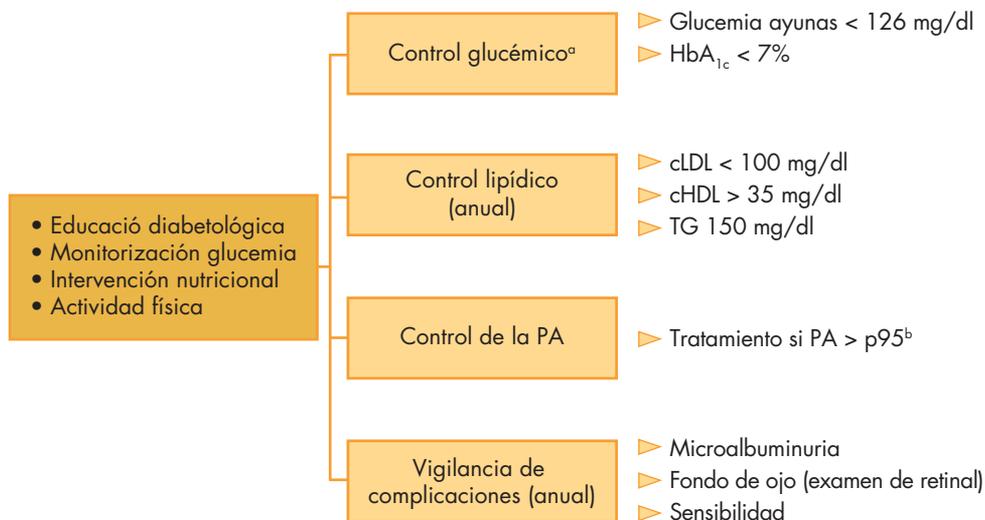
### Comorbilidades y complicaciones crónicas

Los niños y adolescente con DM2, asociada generalmente al sobrepeso, tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA, dislipemia y hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) que la población no diabética, pudiendo estar presentes incluso antes del diagnóstico de diabetes<sup>40</sup>. Su control periódico constituye una parte esencial del manejo de los pacientes con DM2 (fig. 1).

La HTA primaria o esencial, que hasta hace unos años se consideró como infrecuente en la edad pediátrica, está aumentando de forma paralela al sobrepeso, y ha llegado a ser la causa más común de hipertensión en adolescentes con sobrepeso. En estudios en adolescentes con DM2 se encuentra HTA en un 17-32% de los pacientes<sup>40</sup>.

Dado que la HTA incrementa el riesgo de complicaciones vasculares, la presión arterial (PA) debe medirse de forma rutinaria en todos los pacientes con sobrepeso, independientemente de la presencia de DM2. Se





**Figura 1.** Esquema de los aspectos fundamentales del manejo de la diabetes mellitus 2. *cHDL*: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; *cLDL*: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; *HbA<sub>1c</sub>*: hemoglobina glucosilada; *PA*: presión arterial. *TG*: triglicéridos. <sup>a</sup>Criterios según la American Diabetes Association. <sup>b</sup>Percentil según edad, sexo y altura.

considera PA normal (sistólica o diastólica —PAS y PAD, respectivamente—) < p90, prehipertensión (PAS o PAD en p90-p95), estadio 1 de HTA (PAS o PAD > p95) y estadio 2 de HTA (PAS o PAD > p95 + 5 mmHg)<sup>42</sup>. Estos datos hay que normalizarlos en función de edad, sexo y talla.

La dislipemia en adolescentes con DM2 oscila entre un 4 y un 33%<sup>8,40,43</sup>. La ADA, la AAP y la American Heart Association han publicado diferentes recomendaciones y guías clínicas para el manejo de la dislipemia en niños y adolescentes<sup>44,45</sup>. Según la ADA, en el momento del diagnóstico y tras el control glucémico se debe realizar un perfil lipídico incluyendo colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos (TG). Los objetivos recomendados son: cLDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); cHDL > 35 mg/dl (0,9 mmol/l); colesterol total < 200 mg/dl (5,2 mmol/l), y TG < 150 mg/dl (1,7 mmol/l).

La obesidad y la DM2 se asocian también con un amplio espectro de alteraciones hepáticas, conocidas como HGNA, y ésta es la causa más frecuente de alteración hepática en la infancia. El concepto de HGNA incluye alteraciones como la esteatosis hepática (incremento de la grasa hepática sin datos de inflamación) y la esteatohepatitis no alcohólica (incremento de la grasa hepática con inflamación). La esteatohepatitis puede conducir en último caso a fibrosis, cirrosis y fallo hepático. La alanina aminotransferasa está aumentada en más del doble de las cifras normales hasta en un 20% de los jóvenes con DM2<sup>40</sup>.

Las complicaciones microvasculares incluyen la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. La nefropatía relacionada con la DM es una alteración progresiva del lecho microvascular renal, la microalbuminuria (excreción de albúmina urinaria entre 30 y 300 mg/día o 20-200 µg/min) se considera como el estadio más precoz de dicha alteración. La microalbuminuria está ya presente en el 14 y el 22% de los adolescentes con DM2 en el momento del inicio, y llega hasta el 60% durante los siguientes 10 años tras el diagnóstico, su incidencia es mucho mayor que en la DM1 durante los primeros 10 años de evolución. La ausencia de estudios adecuados en la población infantil hace que las indicaciones del cribado y tratamiento de la nefropatía sean las mismas que en la DM1 y en adultos con DM2 (fig. 1).

La prevalencia descrita de retinopatía es menor en la DM2 que en la DM1, quizás en relación con un seguimiento menos prolongado. Las pautas de seguimiento y diagnóstico de la retinopatía diabética derivan también de las utilizadas en adultos con DM2 o DM1 (fig. 1).

La prevalencia y riesgo de progresión de la neuropatía diabética en los adolescentes con DM2 no se ha estudiado de forma sistemática, por lo tanto, las estrategias de seguimiento y de control se basan en los criterios utilizados en adultos con DM2 (fig. 1).

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica o complicación macrovascular es la causa fundamental de mortalidad y morbilidad en la población adulta con DM2. Diversos es-

## Lectura rápida



### Clínica

La DM2, así como las situaciones prediabéticas (alteración de la glucemia en ayunas [AGA] y alteración de la tolerancia a la glucosa [ATG]) definidas por la American Diabetes Association (ADA), se asocian a hipertensión arterial, dislipemia e incremento del riesgo cardiovascular.

La forma de presentación de la DM2 es muy variable, con un amplio espectro de severidad, aunque la mayoría de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. En general, comparten una serie de características clínicas, como: sobrepeso, antecedentes familiares positivos, inicio puberal y fenotipo de resistencia a la insulina. La negatividad de marcadores de autoinmunidad frente a células pancreáticas así como valores de péptido C (normales o altos) pueden ayudar a su diagnóstico diferencial frente a la DM1.



## Lectura rápida



### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios establecidos por la ADA y son los mismos que para la población adulta.

Diabetes: glucemia basal plasmática > 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

Prediabetes:

– AGA: glucemia basal plasmática > 126 mg/dl (> 7,0 mmol/l).  
– ATG: glucosa plasmática a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa: 140 mg/d (7,8 mmol/l)-199 mg/d (11 mmol/l).

Se debe realizar un cribado sistemático en las poblaciones con factores de riesgo asociado (sobrepeso, grupos raciales con aumento de susceptibilidad para la DM2, y situaciones que cursan con resistencia a la insulina). La ADA recomienda como método de elección para el cribado de la DM2 y situaciones prediabéticas la determinación de glucosa en ayunas, debido a su menor coste e invasividad que la sobrecarga oral de glucosa, a pesar de su menor sensibilidad.



tudios observacionales han demostrado que el mal control glucémico incrementa el riesgo cardiovascular. Aunque hay escasos datos en la población infantil, se han descrito alteraciones cardiovasculares en adolescentes con DM2, como el incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo así como el aumento de la rigidez arterial, datos que indican un envejecimiento prematuro del sistema cardiovascular<sup>40</sup>.

## Tratamiento

El manejo y tratamiento óptimos de los niños y adolescentes con DM2 requiere un equipo multidisciplinario que incluya pediatra diabético, educadora pediátrica, nutricionista y psicólogo<sup>36,46</sup>. La implicación de toda la familia es también un aspecto clave en el manejo de este grupo de pacientes, si se quieren conseguir y mantener los objetivos terapéuticos que incluyen: revertir las alteraciones metabólicas, conseguir y mantener unas cifras de glucemia próximas a la normalidad, mejorar la secreción y la sensibilidad a la insulina, promover hábitos de vida saludables (alimentación y ejercicio), mantener un peso corporal adecuado, realizar un cribado periódico y, si procede, tratamiento de las comorbilidades, y prevenir y tratar las complicaciones, tanto agudas como crónicas.

Los pacientes con DM2 y sus familiares deben recibir una adecuada educación diabética. La monitorización frecuente de la glucemia capilar, independientemente de que estén o no en terapia con insulina, es imprescindible. Dicho control deberá ser más frecuente en los períodos de ajuste de la terapia, cuando haya sintomatología de descompensación o durante los procesos intercurrentes. El autocontrol rutinario de la glucemia capilar deberá incluir tanto mediciones preprandiales como posprandiales. De forma similar a las recomendaciones para los pacientes con DM1, se aconseja realizar controles clínicos cada 3 meses, incluyendo la determinación de HbA<sub>1c</sub> y la vigilancia de posibles complicaciones.

La ADA recomienda como objetivo terapéutico mantener unas cifras de glucemia en ayunas < 130 mg/dl y una HbA<sub>1c</sub> < 7%<sup>36</sup>. Dado que no hay un valor mínimo de HbA<sub>1c</sub> en el cual no hayan las complicaciones propias de la diabetes, el American Collage of Endocrinology defiende unos criterios más estrictos, aconsejando cifras de glucemia de entre 70 y 126 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> < 6,5%<sup>47</sup>. La pauta general de tratamiento escalonado en los pacientes pediátricos con DM2 está reflejada en la figura 2.

### Terapia no farmacológica: modificación de los hábitos de vida

La intervención en determinados hábitos de vida en población adulta con DM2, fundamentalmente nutricionales y ejercicio, ha demostrado ser eficaz en la prevención de la progresión de estados prediabéticos a diabéticos. Aunque estudios similares en pacientes pediátricos no han llegado a su fase final ([www.todaystudy.org](http://www.todaystudy.org)), la mayoría de los expertos recomiendan cambios en el estilo de vida en todos los niños que tienen factores de riesgo para DM2, situaciones prediabéticas o que hayan sido diagnosticados de DM2. Estos cambios incluirán pautas de alimentación adecuadas para cada edad, acompañadas de incremento en la actividad física.

*Terapia nutricional.* La terapia nutricional se debe equilibrar con el ejercicio físico. La dieta debe contemplar una reducción calórica, manteniendo una proporción adecuada de todos los nutrientes. Las tomas deben ser pequeñas y frecuentes para evitar oscilaciones amplias de la glucemia. En la edad pediátrica se acepta como objetivo inicial el mantenimiento del peso, con el fin de evitar la alteración en el crecimiento lineal. Una vez conseguido dicho objetivo, se puede indicar una intervención dietética más estricta para lograr una disminución progresiva del peso, hasta llegar a un IMC < percentil 85. La pérdida de peso recomendada debe ser de 0,5 a 1 kg mensual en niños. En los adolescentes pospuberales se puede recomendar una pérdida de peso de 0,5 a 1 kg semanal, de forma similar a las pautas aconsejadas en adultos.

*Actividad física.* La actividad física, independientemente de su impacto en el peso corporal, mejora la sensibilidad a la insulina, por lo que se debe recomendar especialmente en los pacientes con DM2.

### Terapia farmacológica

Se deberá considerar la terapia farmacológica en los pacientes en los que después de 3 meses de medidas no farmacológicas no se consiga el adecuado control. Ésta se utilizará desde el inicio en pacientes sintomáticos, sobre todo cuando haya cetosis o CA.

La insulina y la metformina son los dos únicos agentes aprobados en Europa y en Estados Unidos, por la Food and Drug Administration, para el tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica. Hay algunos estudios realizados con sulfonilureas, meglitinida y rosiglitazona<sup>2,48,49</sup>. En la actualidad está en marcha el estudio TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and

Youth) cuyo objetivo principal es comparar la eficacia sobre el control glucémico de las 3 opciones terapéuticas<sup>50</sup>: metformina, metformina más rosiglitazona y metformina más intervención intensiva sobre el estilo de vida. Los resultados definitivos arrojarán sin duda nuevos datos acerca del manejo de la DM2 en la edad pediátrica.

La terapia con insulina está indicada, de entrada, en los pacientes con hiperglucemia severa ( $> 200$  mg/dl),  $HbA_{1c} > 8,5\%$  o manifestaciones de marcada deficiencia insulínica (CA o cetosis). Tras rehidratación adecuada y una vez recuperados de la cetosis, se puede disminuir progresivamente las dosis de insulina e iniciar el tratamiento con metformina, siempre que se alcancen los objetivos glucémicos.

Estudios en adultos han demostrado que la introducción precoz del tratamiento con insulina puede revertir algunas de las disfunciones celulares, facilitando el control a largo plazo. Esto mismo se ha evidenciado en un estudio realizado en adolescentes con DM2 de reciente diagnóstico<sup>51</sup>.

La metformina se ha demostrado eficaz y segura en el tratamiento de la DM2 en la infancia y la adolescencia. Ésta tiene, además, el beneficio adicional de producir una modesta pérdida de peso o, al menos, estabilización de éste. Dentro de los efectos secundarios se incluyen: problemas digestivos como el dolor abdominal (hasta en un 25%), náuseas y vómitos (17%), diarrea y cefalea. En raras ocasiones se ha evidenciado acidosis láctica asociada a su uso. Los niños y adolescentes que presentan una hiperglucemia moderada (glucemia en ayunas de entre 126 y 199 mg/dl y una  $HbA_{1c} < 8,5\%$ ) pueden tratarse inicialmente con metformina asociada a las medidas no farmacológicas. La pauta habitual consiste en administrar inicialmente dosis bajas (500 mg 2 veces al día, a mitad de la ingesta) que se van incrementando progresivamente según la tolerancia y los efectos obtenidos hasta un máximo de 2.000 mg/día, para alcanzar los objetivos glucémicos. Los pacientes que reciban tratamiento con metformina deberán tomar un complejo vitamínico ya que puede disminuir la absorción de vitamina  $B_{12}$  y/o ácido fólico.

## Lectura rápida



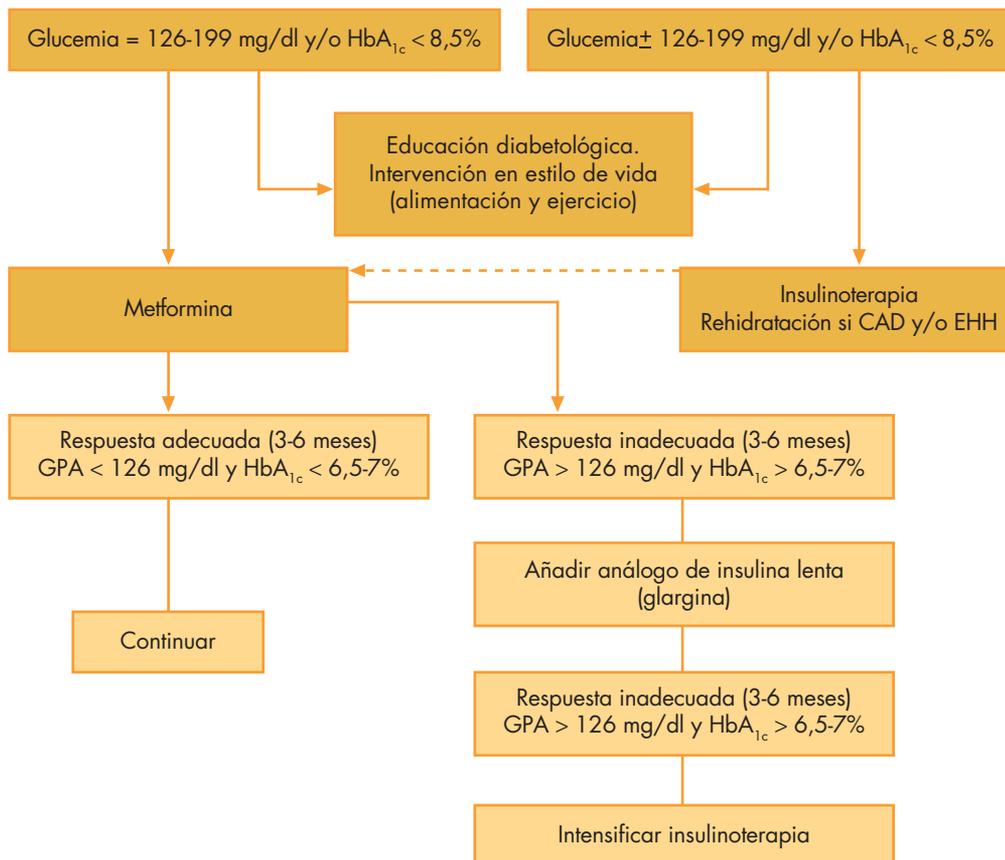
### Tratamiento

Los pacientes con DM2 y sus familiares deben recibir una adecuada educación diabetológica, siendo imprescindible la monitorización frecuente de la glucemia capilar. La estrecha vigilancia de posibles complicaciones, tanto agudas como crónicas (cetoacidosis y estado hiperglucémico hiperosmolar), junto con el control de la morbilidad asociada (hipertensión, dislipemia y hepatopatía grasa no alcohólica) constituyen una parte esencial del manejo de estos pacientes.

El tratamiento debe incluir tanto medidas no farmacológicas (cambios en el estilo de vida, intervención dietética e incremento del ejercicio) como terapia farmacológica. Los objetivos terapéuticos consisten en mantener unas cifras de glucemia en ayunas  $< 126-130$  mg/dl y una  $HbA_{1c} < 6,5-7\%$ .

La insulina y la metformina son los 2 únicos agentes aprobados en Europa y en Estados Unidos por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la DM2 en la edad pediátrica.

### Objetivo: glucemia en ayunas $< 126$ mg/dl y $HbA_{1c} < 6,5-7\%$



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la edad pediátrica. CAD: cetoacidosis diabética; EHH: estado hiperglucémico hiperosmolar; GPA: glucosa plasmática en ayunas;  $HbA_{1c}$ : hemoglobina glicosilada



## Bibliografía recomendada

Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F y Arslanian S. Type 2 diabetes Mellitus in youth: the complete Picture to date. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:1579-1609.

*Es un excelente artículo de revisión de la DM2 en la edad pediátrica. Describe los cambios epidemiológicos, la fisiopatología, la morbilidad asociada así como los aspectos terapéuticos más relevantes. Recoge las principales pautas de actuación admitidas en la edad pediátrica.*

Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes, insulin resistance,  $\beta$ -cell failure, or both? *Diabetes Care.* 2005;28:638-644.

*Este artículo del grupo de Pittsburg profundiza en los mecanismos fisiopatológicos de la DM2, centrándose en la disfunción de la célula beta pancreática.*

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes -2006. *Diabetes Care.* 2006;29 (suppl 1):S4-S42.

*Este artículo recoge las recomendaciones más actuales de la ADA en relación con el manejo de la diabetes (tipo 1 y 2). Incluye un apartado específico para la población pediátrica.*

La metformina no debe administrarse cuando haya cetosis, insuficiencia renal, alteraciones hepáticas, insuficiencia cardíaca o cuando se ha recibido contrastes iodados.

### Manejo de las complicaciones

#### Agudas

Las complicaciones agudas de la DM2 incluyen la CAD diabética y el coma hiperosmolar, los cuales pueden ser observados simultáneamente en el mismo paciente. Dichos pacientes deben ser manejados por un equipo experto mediante rehidratación adecuada, como mínimo en 48 h, insulino-terapia intravenosa, corrección de los desequilibrios electrolíticos y monitorización continua del estado mental y neurológico junto con el mantenimiento de la vía aérea.

#### Crónicas

El primer escalón de actuación de la HTA es la terapia no farmacológica (dieta saludable baja en sal, ejercicio diario y pérdida de peso). En caso de no haber respuesta adecuada a las medidas previas se considerará el tratamiento farmacológico, siempre que haya un estadio 2 de HTA.

La primera opción terapéutica son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o los bloqueadores de la angiotensina II, basándose en su efecto beneficioso sobre el desarrollo de daño renal<sup>42</sup>. En caso de no ser bien tolerados o estar contraindicados, se considerarán otras opciones terapéuticas como los diuréticos tiazídicos, los inhibidores del canal del calcio y/o los bloqueadores beta.

#### Dislipemia

El objetivo del tratamiento de la hipercolesterolemia, siguiendo los criterios más exigentes recomendados por la ADA, es mantener unos valores séricos de cLDL < 100 mg/dl. Los pacientes con valores de cLDL entre 100 y 130 mg/dl se deberán manejar con mediadas no farmacológicas<sup>43,44</sup>. Los cambios en las pautas de alimentación así como el incremento de la actividad física siguen siendo el primer escalón de actuación.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son los fármacos de primera línea más ampliamente utilizados en la edad pediátrica<sup>44</sup>. Es importante tener presente su potencial teratogénico en las adolescentes con riesgo de posible embarazo.

La terapia farmacológica deberá considerarse en todo niño mayor de 10 años cuando, tras 6 meses de cambios en los hábitos de vida, el perfil lipídico permanece con los siguientes valores: cLDL > 160 mg/dl (4,14 mmol/l) o

cLDL = 130-159 mg/dl (3,36-4,14 mmol/l), siempre que hayan otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

En cuanto al control de las cifras de TG, la ADA recomienda que los pacientes con cifras > 150 mg/dl (1,69 mmol/l) deberán ser manejados mediante optimización del control glucémico, junto con la pérdida de peso. En los casos excepcionales con cifras de TG > 1.000 mg/dl (11,3 mmol/l) se sugiere la utilización de fibratos por el alto riesgo de pancreatitis.

#### Alteraciones hepáticas

Actualmente, el manejo más ampliamente aceptado de las alteraciones hepáticas asociadas a la obesidad y a la DM2, está basado en la pérdida gradual y progresiva de peso, la mejoría de la IR así como el mantenimiento de un adecuado control glucémico. El consumo de alcohol está contraindicado. Es importante destacar que una pérdida de peso demasiado brusca puede predisponer a la fibrosis hepática.

Debido a que los estudios de tratamiento con metformina en pacientes pediátricos con HGNA son escasos, no hay un consenso acerca de su utilización en esta patología.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ● Weiss R, Taksali SE, Caprio S. Development of type 2 diabetes in Children and Adolescents. *Current Diabetes Report.* 2006;6:182-7.
2. ●● Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete Picture to date. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:1579-609.
3. Cara JF, Chaiken RL. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Report.* 2006;6:241-50.
4. Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2007;4:285-96.
5. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA.* 2003;290:1884-90.
6. ●● Cali AMG, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:123-7.
7. Caprio S. Insulinresistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 Suppl 1:487-92.
8. Pinhas-Hamiel O, Zeitler PS. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescent. *J Pediatr.* 2005;146:693-700.
9. DIAMOND Project Group (2006). Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23:857-66.
10. Haines L, Wan KC, Lynn R, Barret TG, Shield JP. Rising of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care.* 2007;30:1097-101.

11. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada 1195-2005: a population-based study. *Lancet*. 2007;369:750-6.
12. Savage PJ, Bennett PH, Sente RG, Miller M. High prevalence of diabetes in young Pima Indians: evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. *Diabetes*. 1979;28:937-42.
13. Likitmaskul S, Kiattisathavee P, Chaichan-Watanakul K, Punnakanta L, Angsusingha K, Tuchinda C. Increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus in Thai Children and adolescents associated with increasing prevalence of obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16:71-7.
14. Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, Harada K, Owada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokio metropolitan area. *Diabetes Care*. 2005;28:1876-81.
15. Vivian EM. Type 2 diabetes in children and adolescents-the Next epidemic? *Curr Med Res Opin*. 2006;22:297-306.
16. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of Diabetes in Youth in the United States. *JAMA*. 2007;297:2716-24.
17. Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:523-8.
18. Hotu S, Carte B, Watson PD, Cutfield WS, Cundy T. Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Pediatr Child Health*. 2004;40:201-4.
19. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes, Insulin resistance,  $\beta$ -cell failure, or both? *Diabetes Care*. 2005;28:638-44.
20. Prentki M, Nolan Ch J. Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116:1802-12.
21. Singhal V, Schwenk F, Kumar S. Evaluation and management of childhood and adolescent obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1258-64.
22. Mayor S. International Diabetes Federation Consensus on prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1773-5.
23. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictor of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care*. 2005;28:902-9.
24. Weiss R, Caprio S. Development of type 2 diabetes in children and adolescents. *Minerva Med*. 2006;97:263-9.
25. Weiss R, Caprio S. Altered glucose metabolism in obese youth. *Ped Endocrinol Rev*. 2006;3:233-8.
26. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
27. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15 Suppl 1:509-17.
28. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaibi GQ, et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;89:207-12.
29. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000;133:176-82.
30. Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr*. 2006;148:16-22.
31. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care*. 2002;25:2353.
32. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;29:484-6.
33. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Flatbush diabetes*. *Diabetes*. 1994;43:741-5.
34. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5090-8.
35. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, Leal SM, Gautier JF, Molokhia M, et al. Pax4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet*. 2004;13:3151-9.
36. ●● American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
37. Libman IM, Pietroplano M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescent at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2871-5.
38. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R; DPW-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006;91:473-7.
39. Baranowski T, Cooper DM, Harrell J, Hirst K, Kaufman FR, Goran M, et al. The STOPP-T2D Prevention Study Group. Presence of Diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort. *Diabetes Care*. 2006;29:212-7.
40. ●● Pinhas-Hamiel O, Zeitler PS. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:1823-31.
41. Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:20-4.
42. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 2 Suppl:555-76.
43. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Petitti DJ, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr*. 2006;149:314-9.
44. Mc Crindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Sleibner J, Rocchini AP, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115:1964-67.
45. Daniels SR, Greer FR; and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122:128-208.
46. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F, Warren-Boulton E. Management of type Diabetes in Youth: an update. *Am Fam Physician*. 2007;76:658-64.
47. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk) *BMJ*. 2001;322:15-8.
48. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res*. 2007;67:22-34.
49. Dabiri G, Jones K, Krebs J, Sun Y, Mudd P, Weston W, et al. Benefits of rosiglitazone in children with T2DM (abstract). *Diabetes*. 2005;A457.
50. White NH, Pyle LL, Tamborlane WV, Geffner ME, Guandalini C. Clinical characteristics and co-morbidities in a large cohort of youth with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who volunteered for the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study (abstract). *Diabetes*. 2006;55:A67.
51. Sellers EA, Dean HJ. Short-term insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1561-4.

## Bibliografía recomendada

**Pinhas-Hamiel O, Zeitler PS. Acute and Chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:1823-1831.**

*En este artículo se revisan los datos publicados en relación con las complicaciones, tanto agudas como crónicas, de la DM2 en la edad pediátrica. Concluyen que, a pesar de las escasas publicaciones en la población pediátrica, existen suficientes datos que apoyan la existencia de una importante morbilidad y mortalidad de la DM2 en niños y adolescentes. Destacan que las complicaciones microvasculares pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico y su ritmo de progresión puede ser mayor que en la diabetes tipo 1.*

**Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.**

*Este artículo describe los resultados de uno de los primeros estudios amplios en relación con la prevención de la diabetes tipo 2. Pacientes con DM2 son randomizados en dos grupos: 1) intervención activa en el estilo de vida (fundamentalmente dieta y actividad física) y 2) tratamiento con Metformina, ambos frente a un grupo control. A los 2,8 años, el grupo correspondiente a las intervenciones en el estilo de vida redujeron la incidencia de DM2 en un 58% mientras que el grupo tratado con Metformina consiguió una disminución del 31% en relación con el grupo control. En este artículo se pone de manifiesto la gran importancia de las medidas no farmacológicas en la prevención de la DM2.*