

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN: DIABETES MELLITUS

PREVENTION STRATEGIES: DIABETES MELLITUS

Brauneis Jennifer¹ y Casanova Karina²

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico multifactorial que afecta el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos con complicaciones crónicas que alteran la calidad de vida del individuo, altos costos por morbilidad, mortalidad y discapacidad. Existen múltiples estudios que describen estrategias farmacológicas y no farmacológicas para detener o retrasar la progresión a diabetes; en este artículo se pretende analizar los estudios publicados en el área de prevención con el fin de poder determinar cuál es la estrategia óptima. Como método los autores realizaron una búsqueda y revisión de la literatura nacional e internacional en buscadores médicos especializados a saber: Centro Cochrane Iberoamericano, PubMed, Medscape, la base de datos de las revistas de la ALAD, New England Journal of Medicine, Lancet, The British Journal of Medicine y Diabetes Care. En los resultados se evidenció que las intervenciones se realizaron en pacientes con alto riesgo y alteraciones en la glicemia en ayuno o curva de tolerancia glucosada. Las intervenciones en el estilo de vida (dieta+ ejercicio) de manera continua han demostrado ser altamente efectivos en reducción de riesgo; del mismo modo, algunos fármacos como la metformina, acarbosa y rosiglitazona pero con efectos secundarios relevantes. Conclusiones: El tamizaje

para detectar a la población de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus y ulterior aplicación de estrategias individualizadas con intervenciones en el estilo de vida para minimizar los factores de riesgo, son herramientas efectivas a la hora de hacer prevención en diabetes tipo 2.

Palabras Clave: Diabetes tipo 2, Estilos de vida, Prevención en diabetes mellitus.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 is a multifactorial metabolic disorder involving the metabolism of lipids, proteins and carbohydrates with chronic complications affecting the quality of life of the individual, high costs due morbidity, mortality and disability. Many studies describe pharmacological and non-pharmacological strategies to halt or delay the progression to diabetes; this article analyzes the studies so far published on the subject of prevention in order to determine the optimal strategy. As a method the authors conducted a search and review of national and international literature in specialized medical search engines namely Latin American Center Cochrane, PubMed, Medscape, the database ALAD magazines, The New England Journal of Medicine, Lancet, The British Journal of Medicine and Diabetes Care. The re-

Recibido: 10/02/2014 Aceptado: 10/04/2014

Declaración de conflicto de interés de los autores: las autoras declaran no tener conflicto de intereses

1 Educadora en Diabetes.

2 Médico Internista-Educadora en Diabetes.

sults evidence that the interventions were performed in patients at high risk and impaired fasting glucose or glucose tolerance curve. Interventions in lifestyle (diet plus exercise) continuously have proven highly effective in reducing risk, similarly some drugs such as metformin, acarbose and rosiglitazone but with side effects as product of their use. Conclusions: screening should be performed to detect people at high risk for diabetes mellitus in this group later to implement individualized strategies, interventions should begin with lifestyle and patients with multiple risk factors may include drug treatment.

Key words: Type 2 diabetes, Lifestyle and Prevention studies in diabetes mellitus

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus 2 (DMT2) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia crónica además de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos. Se trata de una enfermedad de origen multifactorial que afecta la calidad de vida de los individuos que la padece ⁽¹⁾.

Según la Federación Internacional de Diabetes⁽²⁾ en su atlas del 2012, señala que más de 371 millones de personas en el mundo presentan diabetes mellitus con una prevalencia mundial de 8,3%; en el 50% de los casos, los individuos no son conscientes de su enfermedad y su fallecimiento ocurre en etapas productivas de la vida (menos de 60 años) y de estos la mayoría (4 de cada 5 pacientes) se encuentran en países con medianos o escasos recursos económicos.

En América Central y Suramérica la prevalencia de DMT2 es de 9,2% con un 45,5% de los individuos aun no diagnosticados⁽²⁾. En Venezuela, su prevalencia es del 6% con una mortalidad entre 2010-2011 de 9,5 por 1000 habitantes, sexta causa de mortalidad⁽³⁾ y aproximadamente 811.000 casos no están diagnosticados⁽²⁾, con

una tendencia progresiva al aumento de la morbi-mortalidad y tasa de discapacidad.

En el ámbito mundial, el aumento de la prevalencia de la DMT2 conlleva a un aumento en los costos por tratamiento y complicaciones crónicas. En el 2012, 471 millones de dólares se utilizaron a nivel mundial en gastos sanitarios relacionados con esta enfermedad⁽²⁾.

La evidencia ha demostrado que el control óptimo de la glucemia y de los factores de riesgo en la población susceptible puede prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas en forma efectiva⁽⁴⁾. El 68%, de los casos de diabetes se diagnostican en forma casual, generalmente como consecuencia de la manifestación clínica de alguna de sus complicaciones crónicas⁽⁵⁾. Esto indica que los sistemas de salud a nivel mundial deben emplear mayores recursos en estrategias de recuperación y rehabilitación más que en prevención, redundando en un aumento de los costos y en una disminución de la eficiencia de la inversión.

Prevenir la diabetes mellitus significa que es necesario reconocer la historia natural de la enfermedad, incluido la fase preclínica y los factores de riesgo que la pueden desencadenar con el fin de desarrollar alternativas de prevención efectivas desde el punto de vista de beneficio/riesgo.

La identificación de los pacientes con predisposición a desarrollar diabetes DMT2 radica en la detección de factores de riesgo, que según el consenso del 2007, de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) se diferencian en modificables y no modificables⁽⁶⁾(Ver tabla 1).

Factores de riesgo no modificables

Factores genéticos: Individuos con parientes directo con diabetes tiene un 40% de probabilidad de desarrollar esta condición, si ambos padres son diabéticos el riesgo es de 70%. En la actualidad, se han identificado más de 20 genes asociados a esta enfermedad⁽⁶⁾. Se piensa que mutaciones en múltiples genes están implicados en el desarrollo

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables. Diabetes mellitus 2.

Factores Modificables	Factores no modificables
Sobrepeso y Obesidad 1	Etnicidad
Estilo de Vida Sedentario	Historia familiar de DM2
Alteraciones en el metabolismo de la glucosa	Edad
Síndrome metabólico (HTA, HDL colesterol bajo, incremento triglicéridos)	Sexo
Factores nutricionales	Historia de diabetes gestacional
Ambiente intrauterino	Síndrome de ovario poliquístico
Inflamación	

Fuente: IDF. Índice Masa Corporal (IMC) > 25 Kg/m² y obesidad >30Kg/m². HDL (Lipoproteínas alta densidad)

de la enfermedad. La expresión de estas mutaciones podría estar influida por factores ambientales y constituiría el factor predisponente para el desarrollo de la DMT2⁽⁶⁾.

Existe grupos étnicos que tienen mayor predisposición para desarrollar la enfermedad como los aborígenes de Norte América, Australia y las islas del Pacífico en donde la prevalencia puede llegar hasta 30%⁽⁶⁾.

Edad y sexo: La prevalencia es mayor en mujeres que en hombres. El grupo etario con mayor prevalencia de DMT2 a nivel mundial es el comprendido entre 40 a 59 años. En la actualidad se ha observado un aumento de la prevalencia de DMT2 en niños y adolescentes con una proporción mayor en afroamericanos, hispanos y nativos americanos ⁽⁶⁾.

Antecedente de diabetes gestacional y Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP): Posterior a la presencia de diabetes gestacional, la tolerancia a la glucosa retorna a la normalidad aunque el riesgo de desarrollar DMT2 décadas después es mayor que embarazos sin esta complicación. Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de intolerancia glucosada ITG y DMT2, con tasas de prevalencia de 31,3% y 7,5%, respectivamente, comparado con el 14% con intolerancia glucosada (ITG) y el 0% para la DM2 de las mujeres control sin SOP, comparadas por edad y peso.

Factores de riesgo modificables

Obesidad y factores nutricionales: La obesidad es el mayor predictor para el desarrollo de DMT2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima para el 2015 una población con sobrepeso de alrededor 1.5 billones⁽⁶⁾. La medición de la circunferencia abdominal o el índice cintura/cadera reflejando grasa abdominal es el mejor indicador ya que la distribución de la grasa más que el contenido total de la misma contribuye al desarrollo de esta condición ⁽⁶⁾. En relación a los factores nutricionales encontramos que una dieta alta en calorías e índice glicémico, baja en fibra dietética y bajo índice de relación poliinsaturadas/saturadas puede predisponer a diabetes mellitus tipo 2.

Sedentarismo: El sedentarismo es un factor predictor independiente de DMT2, además contribuye al aumento del riesgo global de obesidad, hipertensión arterial y resistencia a la insulina.

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

La glucemia basal alterada y la intolerancia oral a la glucosa (ITG) representan dos estados intermedios entre los valores normales de glucosa y la diabetes mellitus, con diferencias desde el punto de vista fisiopatológico y epidemiológico. Es

reconocido que una vez aparecida la disglucemia y realizado el diagnóstico de ITG, el riesgo de progresión hacia DMT2 se incrementa hasta 7 veces.

Conocidos los factores de riesgo, es importante la creación de programas de prevención con seguimiento a largo plazo en busca de estrategias farmacológicas o no que representen una oportunidad para reducir la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones, las cuales pueden ser aplicadas en los diferentes niveles de atención en salud. Para conocer cuáles son las recomendaciones más efectivas en el tiempo, los autores se propusieron analizar críticamente la literatura en relación a las estrategias de prevención de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

MÉTODOS

A objeto de cumplir con el objetivo propuesto, las investigadoras diseñaron un estudio documental de corte transeccional retrospectivo, basada en una indagación exhaustiva de la literatura, mediante la consulta de diversas fuentes de información primaria y secundaria, como son artículos publicados en revistas científicas, libros, tesis doctorales y documentos bibliográficos en formato electrónico. Para la localización de los artículos, se utilizaron distintas bases de datos (Excerpta médica, Scielo, Medscape, LILASC, Medline, Pubmed, Biblioteca Cochrane Plus) utilizando los descriptores: prevención de la diabetes mellitus, estilos de vida y, estudios de prevención en diabetes mellitus tipo 2. Los criterios de inclusión de los artículos revisados fueron estudios originales de información primaria o revisiones anteriores con fechas de publicación a partir 1991, idioma español o inglés, el contenido de importancia científica sobre el tema, la calidad metodológica, eficacia y confiabilidad de la información. Se utilizó como criterio de exclusión fechas de publicaciones anteriores a 1991, veracidad y calidad de la información sobre el tema estudiado. La calidad de los artículos se evaluó investigando los contenidos de cada uno de ellos e

identificando los elementos básicos que debe contener un artículo según la normativa Vancouver en su edición 2013. Se sintetizó la información y se complementó con opiniones críticas de los autores a los diferentes estudios.

RESULTADOS

En la tabla 2, se presenta el resumen de los principales estudios realizados en prevención de DMT2, en el periodo de tiempo analizado por los autores, se incluyeron los estudios: Malmö⁽⁹⁾, Da Qing⁽¹²⁾, Preventing diabetes in the obese: the XENDOS study and its context XENDOS⁽²⁵⁾, Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)⁽¹⁶⁾, Diabetes Prevention Program (DPP)^(19,22,23), Study to Prevent Non insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)⁽²⁷⁾, Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone (DREAM)^(29,30) y The look AHED Research Group⁽³¹⁾.

DISCUSIÓN

La prevención primaria de la diabetes mellitus implica el control de los factores de riesgo modificables teniendo en cuenta aspectos culturales y sociales. Todos los estudios de intervención sobre el estilo de vida (alimentación y actividad física) coinciden en demostrar que al realizar cambios moderados se puede reducir la progresión de la enfermedad. Para poder realizar los cambios deben realizarse estrategias de detección precoz entre las cuales cabe destacar: medición de glicemia en ayuno y aplicación de cuestionarios como herramienta primaria de cribado e identificación de subgrupos de población fáciles de usar, fiables, económicas y rápidas, para poder realizar posterior prueba de tolerancia glucosada.

La Escala Finlandesa Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)^(7,8) con elevada sensibilidad (81%) y especificidad de 76%, se compone de ocho preguntas en donde se toma en consideración la edad, índice de masa corporal, perímetro de cin-

tura, actividad física, frecuencia de consumo de fruta y verduras, antecedente de medicación para hipertensión, antecedente de glicemia alterada y antecedente familiar de diabetes, con puntuaciones determinadas para cada ítem, estimando la probabilidad de desarrollar DMT2 en los próximos 10 años. Esta escala es un método no invasivo, económico y que puede ser realizado en aproximadamente tres minutos en cualquier espacio y que permite detectar precozmente las personas con riesgo elevado de desarrollar DMT2, para poner en marcha medidas educativas preventivas que hacen posible modificar e incluso revertir aquellos factores de riesgo modificables y alterar el curso de la enfermedad⁽⁸⁾.

En relación a estudios de intervención, la mayoría se han realizado en individuos con un riesgo elevado de desarrollar DMT2, en general este riesgo viene determinado por la presencia de glucemias alteradas en la realización de curvas de tolerancia glucosada. Un punto a tener en cuenta para el momento de analizar los estudios es que en ellos se utilizaron los criterios que para el momento de su realización se consideraban diagnósticos ya sea por la OMS o Asociación Americana de Diabetes (ADA). También, es importante indicar que la naturaleza, duración e intensidad de la intervención difieren ampliamente con importantes problemas de diseño, de tamaño de la muestra y de desarrollo entre los estudios, así como no se tomaba en cuenta el aspecto sociocultural, a pesar de esto, todos concluían en que la modificación de los factores de riesgo podían disminuir la incidencia de diabetes mellitus².

En 1991, se publicaron los resultados del estudio Malmö Preventive Trial en Suecia⁽⁹⁾ en donde se evaluaron pacientes masculinos con DMT2 incipiente o TGA, se realizó una intervención no aleatorizada en un grupo de una cohorte con tratamiento dietético y/o incremento del ejercicio durante 6 meses con seguimiento anual durante 6 años al cabo del cual se observó una disminución del riesgo relativo para desarrollar diabetes en un 63%⁽⁹⁾. Luego de 12 años de seguimiento, la mor-

talidad cardiovascular y general en las personas con tolerancia glucosada alteradas (TGA) tratadas con plan de alimentación y actividad física fue similar a las personas con tolerancia glucosada normal (6,5 vs 6,2% personas/año de riesgo). La disminución de la mortalidad se correlacionó con la disminución del peso y la actividad física, en concordancia con los hallazgos del estudio FIDIAS⁽⁴⁾.

Los resultados indican que el tratamiento intensivo para disminuir la hiperglucemia y la hipertensión, disminuyen las complicaciones micro y macrovasculares^(10,11). Las conclusiones de este trabajo se pudieron confirmar posteriormente mediante múltiples ensayos clínicos controlados.

En 1997, se presenta el estudio Da Qing⁽¹²⁾ cuyo objetivo fue determinar si el plan de alimentación y la actividad física eran capaces de retardar en personas con tolerancia glucosada anormal el desarrollo de DMT2, sus complicaciones micro y macrovasculares. Se desarrolló en 33 clínicas de Da Qing (China) con un número pequeño de pacientes con tolerancia glucosada alterada (577 pacientes) los cuales se dividieron en cuatro grupos de intervención: solo recomendaciones nutricionales o solo ejercicio y combinación de dieta – ejercicio. A diferencia del estudio anterior, el cual evaluó por separado la intervención de dieta y ejercicio. La incidencia acumulada de DMT2 en los grupos durante 6 años fue del grupo de intervención (solo dieta, solo ejercicio o combinación) 41-46% y del grupo control 68%⁽¹²⁾. El análisis ajustado por diferencias en valores basales de IMC y glucemia en ayuno demostró que el plan de alimentación produjo una reducción del 31% del riesgo de desarrollar diabetes, la actividad física un 46% y la intervención combinada un 42%⁽⁴⁾. Aunque este estudio fue el primero a gran escala en evaluar los cambios en el estilo de vida en grupos de personas con tolerancia a la glucosa alterada tiene en su contra que el número de pacientes fue pequeño (577 personas) y las mismas no presentaban obesidad lo que hizo que la generalización a otros grupos étnicos fuese difícil. Este estudio publicó recientemente una prolonga-

ción observacional a 20 años, demostrando una reducción de riesgo de 43% en los pacientes con intolerancia a la glucosa que fueron seguidos 14 años después de haber culminado el periodo de intervención activa de 6 años(13).

Otras investigaciones con menor casuística de prevención en DMT2 en sujetos pre diabéticos con modificaciones del estilo de vida en diferentes etnias presentaron resultados similares; es importante mencionar el estudio realizado en Pakistán(6) y en Reino Unido(14) en donde se demostró que las intervenciones en el estilo de vida son más efectivas que el tratamiento farmacológico.

Existen varios estudios en relación al efecto aislado del plan de alimentación y la DMT2. Un estudio de seguimiento de 237 individuos con alteración de la glucosa fueron aleatoriamente asignados a una dieta reducidas en grasa ad libitum versus una dieta normal; el grupo con dieta reducida en grasas disminuyo su peso al año de seguimiento con mejoría de la tolerancia glucosada con una menor proporción que desarrollo DMT2 al año, aunque en relación a este punto y la reducción de peso no se consiguió diferencia significativa en los controles subsiguientes(15). Otro estudio que evaluó el impacto de intervenciones nutricionales de bajo costo para cambiar estilos de vida en adultos en Brasil demostró el impacto favorable de los programas de intervención nutricional sobre los factores de riesgo para DMT2 y los factores de riesgo cardiovasculares asociados en personas con sobrepeso, al evaluar durante 1 año pacientes no diabéticos demostrando que con las intervenciones realizadas disminuyeron su circunferencia de cintura, niveles de colesterol y glucemia plasmática. También, demostró que se logran cambios efectivos en el consumo de alimentos y se puede mejorar el control metabólico y la calidad de vida con programas menos intensivos y costosos(4).

En el 2003, se presentaron los resultados del Estudio de Prevención de Diabetes (DPS)(16) desarrollado en Finlandia; el cual es uno de los prime-

ros estudios multicentrico randomizado y controlado que demostró que la DMT2 es prevenible con modificaciones del estilo de vida a corto y largo plazo. En el mismo se alistaron 522 pacientes de edad media con factores de riesgo para desarrollar diabetes (curva de tolerancia glucosada alterada según los criterios de OMS). Los pacientes se incluyeron en un grupo control en donde se enfatizan recomendaciones nutricionales y de actividad física básicas en la primera visita y el control médico anual y un segundo grupo que recibieron recomendaciones nutricionales individualizadas y entrenamiento a través de circuitos de resistencia intensiva durante el primer año continuando con un periodo de mantenimiento para llegar a las metas de reducción del 5% de peso, reducción del contenido de grasa en la dieta a menos del 30% de las calorías totales y menos del 10% en forma de grasa saturada, un consumo de fibra mayor o igual a 15g/1000 kcal/día y la práctica de actividad física al menos 150 min/semana(17). En comparación con el grupo control, el grupo de control intensivo redujo un 58% la incidencia de DMT2 durante los 3,2 años de duración del estudio. Estos cambios se consiguieron a expensas de muy discretos cambios en el peso y actividad física, ya que solo el 43% de los pacientes consiguió el objetivo fijado para la reducción ponderal y solo el 36% aumento la actividad física(1). Este porcentaje es claramente superior al 13% del grupo control, pero insuficiente para lo deseado en relación a modificación del estilo de vida. Un estudio de seguimiento con un total de 7 años a estos pacientes demostró que las modificaciones en el estilo de vida en el grupo de intervención se mantenían posterior a la discontinuación de la intervención con un 36% de reducción del riesgo relativo para diabetes(18). Este ha sido hasta ahora el único ensayo clínico que ha tomado en cuenta que la evaluación de la progresión a diabetes puede estar influida por el grado de intolerancia glucémica inicial utilizando como parámetro al momento de la randomización la estratificación para los valores de glucemia a las dos horas de la sobrecarga de glucosa(19).

Con semejanza al DPS, también se realizaron estudios a pequeña escala como el Programa de Prevención de Diabetes del Gran Triangulo Verde⁽²⁰⁾, el cual se realizó en una zona rural de Australia y cuyo objetivo era determinar la factibilidad de los programas de prevención primaria en los niveles primarios de atención. Para esto se implementaron herramientas de escala de riesgo para diabetes las cuales eran aplicadas en las salas de espera, logrando reclutar a 311 pacientes de edad media con riesgo moderado a alto para el desarrollo de la enfermedad. Se utilizó un modelo basado en el estudio DPS en donde la intervención consistía en un programa de educación estructurada con seis sesiones de 90 minutos cada una durante 8 meses, cada sesión contenía actividades físicas y recomendaciones nutricionales que se encontraban en las guías prácticas de salud en Australia⁽²⁰⁾. Previo al inicio del programa se midieron el peso, altura, circunferencia de cintura y cadera, presión arterial, glucemia, lípidos y test psicológicos con posteriores evaluaciones a los 3 meses y al año. Las metas en el estudio se encontraban basadas en las metas del estudio DPS. Se observó resultados significativamente estadísticos en el peso, circunferencia cintura y LDL colesterol a los 3 meses los cuales se mantuvieron en el tiempo, a los 12 meses se observó reducción del peso, circunferencia cintura, glucemia en ayunas y postprandial, colesterol total y LDL, triglicéridos, presión arterial y mediciones psicológicas de distress. Estos resultados comprueban la factibilidad de la implementación de estudios como el DPS⁽¹⁶⁾ en la población, además de ser uno de los primeros estudios en donde es tomado en cuenta factores como distress psicológico, depresión, vitalidad, salud mental, funcionalidad social entre otros⁽²⁰⁾.

En este mismo orden de ideas, el estudio de prevención del síndrome metabólico en sujetos con alteraciones en la tolerancia glucosada (Estudio SLIM)⁽²¹⁾ en sujetos con criterios para síndrome metabólico según The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) presentaron una marcada reducción de la preva-

lencia de síndrome metabólico o la progresión a la enfermedad cuando se realiza un plan de intervención combinando dieta-ejercicio, permaneciendo esta reducción de la prevalencia en el tiempo, hallazgos similares a los obtenidos en el DPP ⁽²²⁾.

El éxito obtenido en las intervenciones de estilo de vida en la prevención de la DMT2 motivo a investigar si al utilizar medidas farmacológicas se podían obtener los mismos o mejores resultados; esto ha dado origen a numerosos estudios con hipoglucemiantes y otros medicamentos que abren el abanico de posibilidades para prevenir o retrasar la DM2.

En este sentido, el estudio DPP (Diabetes Prevention Program)⁽²²⁾ demostró la reducción en la incidencia de DMT2 utilizando intervenciones en el estilo de vida y tratamiento farmacológico representado por la metformina y troglitazona. Para demostrar los beneficios en las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas se utilizaron 3234 individuos de diferentes etnias en edad media con alto riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (obesos con IMC mayor de 30, el 70% con historia familiar de DM2, 30% presentaban HTA y un tercio de ellos con alteraciones en el metabolismo de los lípidos), sin criterios para DMT2 según los criterios de ADA 1997; los pacientes fueron asignados a cuatro grupos de intervención a saber: recomendaciones standard de estilo de vida más metformina 850 mg BID, recomendaciones standard nutricionales más placebo BID, programa intensivo de modificación del estilo de vida (combinando dieta y ejercicio con el objetivo de llegar a una disminución del 7% del peso corporal y 150 minutos de ejercicio físico semanal a través de intervenciones grupales e individuales según sea requerido) y un grupo de recomendaciones standard nutricionales más troglitazona que tuvo que ser suspendido en 1998 debido a los potenciales efectos de hepatotoxicidad del medicamento. El origen étnico y el género de los pacientes no influyeron significativamente en los resultados de las intervenciones efectuadas, el efecto de la edad de los pacientes, IMC

y cifras de glicemia basal si presentaron cambios significativos. Se observó que la intervención en el estilo de vida reducía la incidencia de DM en un 58%, la metformina en un 31% en comparación con el placebo. También se encontró que en los individuos más jóvenes (especialmente en aquellos menores de 44 años) metformina fue igual de eficaz que las intervenciones sobre el estilo de vida (44% y 48% de reducción respectivamente), mientras que los beneficios obtenidos en los pacientes con edad superior a 60 años fueron poco significativos. También se observaron mayores beneficios con metformina en aquellos individuos con obesidad grado II. En cuanto a la influencia de las cifras de glicemia en ayuno, cabe resaltar que la mayor reducción en la aparición de diabetes con metformina se observó en aquellos pacientes con glicemia en ayuno entre 110 a 125 mg/dl, muy similar al obtenido por intervenciones en el estilo de vida. En resumen, la metformina es útil en pacientes jóvenes, obesos y glicemia basal ayuno alterada. En relación a la tasa de efectos adversos, hospitalizaciones y mortalidad fue igual en los tres grupos establecidos; únicamente las reacciones gastrointestinales fueron superiores, aunque tolerables, en el grupo que recibió metformina y los síntomas musculoesqueléticos en el grupo que recibió modificaciones intensivas en su estilo de vida. Es importante destacar que la eficacia en las intervenciones del estilo de vida fue la misma que en el estudio finlandés a pesar de estar ante poblaciones con orígenes y hábitos totalmente diferentes⁽²³⁻²⁴⁾.

Aunque la alimentación adecuada y el aumento del ejercicio físico pueden retrasar el desarrollo de diabetes es pacientes con factores de riesgo lo cual implica una reducción en la atención médica de complicaciones crónicas, en estos pacientes se determinó que posterior a la intervención intensiva y cuando los controles posteriores se prolongaron en tiempo, los pacientes aumentaban sus niveles de hemoglobina glicosilada glicemia y peso corporal a valores que se igualan con los iniciales; por lo tanto la "intensidad" del tratamiento no fue

tan efectiva como se esperaba. La incidencia de diabetes durante el seguimiento a largo plazo no difirió significativamente entre los 3 grupos 5.9% para el grupo de intervención intensiva de estilo de vida; 4.9% para el grupo de metformina y 5.6% para el grupo placebo. Esto dio pie a muchas críticas en las cuales indicaban que el brazo del tratamiento intensivo era de alto costo y en vista de los resultados en comparación con el grupo de metformina era adecuado indicar la metformina la cual era más económica y con mayor adherencia en el tiempo⁽²⁵⁾. A este estudio se le ha cuestionado su reproducibilidad en el mundo real aunque existen estudios en donde se ha implementado sus acciones como en el proyecto DIRECT de Carolina del Norte, Australia y Finlandia. Recientemente tenemos el estudio del Indian Diabetes Prevention Program I (I-DPP-I) estudio controlado que pone en evidencia que la combinación de metformina y cambios en el estilo de vida no es más eficaz que la utilización única de cada uno y que al menos en la población hindú, la utilización de metformina en dosis más bajas que las utilizadas en el DPP son tan eficaces como las modificaciones del estilo de vida; en contraste con el DPP la reducción de nuevos casos fue solo del 28%⁽²⁵⁾.

En relación al Orlistat, medicamento indicado en la pérdida de peso, a través del estudio XENDOS⁽²⁶⁾, se demostró que 120 mg tres veces al día acompañado de una dieta hipocalórica para proveer un déficit calórico de 800 Kcal/día y ejercicio físico moderado diario durante 4 años se puede reducir el riesgo de desarrollar DM2 en un 37.3%, asociándose además una reducción en el peso de 5.8 Kg sin presentarse efectos secundarios importantes. Esto confirma nuevamente que el exceso de peso es el factor más importante para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. En relación a la pérdida de peso también encontramos el estudio SOS estudio de cohorte multicéntrico y prospectivo el cual tiene como población paciente obesos (IMC 34 y 38 para hombres y mujeres respectivamente) sin comorbilidades a los cuales se les realizó cirugía bariátrica comparándose

con un grupo de obesos a los cuales no se les realizó la cirugía con una media de seguimiento de 10 años demostrándose una reducción en el riesgo de desarrollar diabetes del 81%⁽¹⁾. Aunque observamos que es una estrategia efectiva no debemos olvidar que puede presentar alta tasa de complicaciones y en algunos casos, dependiendo del tipo de cirugía, una segunda intervención para mejorar la eficacia de la primera.

Con el fin de evaluar el efecto de Ascarbose sobre la progresión de la tolerancia glucosada alterada a DMT2 se estudiaron 1429 personas de edad media con IMC en promedio de 31 y criterios para intolerancia glucosada según OMS 1985, provenientes de Canadá, España, Alemania, Austria, Israel y Escandinavia (Study to Prevent Non insulin Dependent Diabetes Mellitus: STOP-NIDDM)⁽²⁷⁾. A los participantes se les dividió en dos grupos a saber: un grupo con acarbose 100 mg/día previos a cada una de las tres comidas y el otro grupo se les administro placebo; ambas intervenciones se completaban con modificaciones en el estilo de vida. El tiempo de seguimiento fue de 3,3 años registrándose al final del estudio una reducción del riesgo del 25% en los pacientes del brazo de acarbose. Sin embargo, en las personas a las que se reevaluó mediante una segunda prueba de sobrecarga oral con glucosa la reducción fue del 32% valor similar al encontrado en el DPP y además el tratamiento consiguió un 29% de aumento de retorno a valores de glucemia normales. Aunque los efectos adversos, principalmente gastrointestinales, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron acarbose, en ningún caso se observó ningún efecto grave. Este estudio tuvo un objetivo secundario el cual fue los eventos cardiovasculares, asociándose una reducción del 49% en la aparición de cualquier tipo de episodio cardiovascular y en el caso de infarto del miocardio hasta un 91%^(1, 27).

El efecto de la metformina y la acarbose sobre la glucemia, se evaluaron en el estudio de intervención temprana, el cual demostró que aquellos

pacientes con acarbose 50 mg tres veces al día presentaron glucemias a las dos horas menores que el grupo control y aquellos que recibieron metformina presentaron glucemias en ayunas menores a los 3 años de seguimiento, diferencia que desaparece a los 6 años. Es importante destacar que en este estudio no se realizaron recomendaciones nutricionales ni de actividad física⁽²⁸⁾.

Con la aparición de las Tiazolidinedionas (TZD), drogas que activan los receptores PRP gamma, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y hepático, mejoran la secreción de insulina y preservan la vitalidad de las células beta, lo cual se expresa en una reducción de la glucemia y HbA1C; se iniciaron los estudios de su intervención en la progresión de una glucemia alterada en ayunas a diabetes mellitus. La primera en ser estudiada fue la troglitazona como un brazo en el estudio DPP el cual tuvo que interrumpirse por sus efectos hepatotóxicos sin embargo, los datos hasta el momento de la suspensión indicaban una disminución del riesgo para diabetes de más del 60%⁽⁴⁾. Igualmente, la troglitazona fue utilizada en el estudio TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes) en el cual administro la troglitazona 400 mg/día o placebo a pacientes con diabetes gestacional previa durante 30 meses, observándose una reducción de la aparición de DM2 en un 51%⁽¹⁾.

Posteriormente, se utilizaron moléculas sin efectos hepatotóxicos como en el estudio Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM)^(29,30) el cual incluyo 5269 participantes de 21 países, comparándose simultáneamente dos fármacos en un estudio 2x2 controlado con placebo, multicentrico que incluyo a pacientes con tolerancia disminuida a la glucosa y/o glucemia alterada en ayunas. Se evaluó la eficacia de ramipril y rosiglitazona en un objetivo primario que incluía la aparición de DM2 y muerte por cualquier causa, con objetivos secundarios la aparición de enfermedad renal y cardiovascular. Las características de los pacientes incluidos eran

como en otros estudios de alto riesgo para el desarrollo de diabetes y se les indico rosiglitazona 8 mg durante 3 años. En el brazo de la rosiglitazona encontramos que disminuyó la aparición de DM2 y muertes en un 60% y la incidencia de nuevos casos de DM2 en un 62%, en relación a los objetivos secundarios no hubo resultados significativos. En relación a los efectos secundarios se observó una mayor incidencia de ellos como edema en miembros inferiores, anemia, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto del miocardio, no se presentó enfermedad renal ⁽²⁹⁾.

Por último, en intervenciones farmacológicas encontramos el estudio NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research)⁽³¹⁾ aleatorizado y con diseño 2x2 en donde se evaluó la eficacia del Valsartan y Nateglinida en la prevalencia de DM2 en par-

ticipantes con intolerancia glucosa y presencia de enfermedad cardiovascular; encontrando que la nateglinida modifico el riesgo de progresión a DM2 en un 7% sin reducir el número de efectos cardiovasculares.

En el 2001, se inició The Look AHEAD study (Action for Health in Diabetes)⁽³²⁾, estudio multicentrico, aleatorio controlado diseñado para determinar si la perdida intencional de peso reducía la morbilidad y mortalidad cardiovascular en individuos obesos con DMT2, culminando en el 2012. Un total de 5145 participantes fueron incluidos en dos grupos divididos en intervención de estilo de vida y educación y soporte de diabetes en donde demostraron que no solo las intervenciones en el estilo de vida mejoraban la glicemia y las enfermedades cardiovasculares a corto plazo sino también a largo plazo 4 años⁽³¹⁾.

Tabla 2. Resumen los principales estudios en prevención de DMT2

Estudio	Duración	Criterios selección	Criterios de DM	Intervención	Reducción riesgo DM	NNT
Malmö(9)	5 años	ITG Criterios propios	SOG OMS 1985	Dieta+ ejercicio	48%	10
Da Qing(12)	6 años	ITG OMS 1985	SOG OMS 1985	Dieta/ ejercicio Dieta+ ejercicio	33% 47% y 38% respectivamente	5, 3 y 4 respectivamente
XENDOS(25)	4 años	Obesos IMC>30Kg/ m ²		Orlistar + dieta + ejercicio	37%	36
DPS(16)	4 años	ITG OMS 1985	SOG OMS 1985	Dieta +ejercicio	58%	4
DPP(19,22,23)	2.8 años	ITG ADA 1997	SOG ADA 1997	Metformina Dieta + ejercicio	31% 58%	14 7
STOP-NIDDM (27)	3 años	ITG OMS 1985	SOG ADA 1997	Acarbosa	25%	11
DREAM(29)	3 años			Rosiglitazona	62%	7
Look AHEAD(31)	4 años					

ITG: intolerancia glucémica DM diabetes mellitus SOG sobrecarga oral de glucosa OMS Organización Mundial de la Salud ADA Asociación Americana de Diabetes NNT número de individuos que se necesitan tratar

Conclusiones

Actualmente existe una población con alto riesgo de desarrollar diabetes sobre la cual se puede intervenir efectivamente para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad, para lo cual es importante la identificación de los sujetos potenciales iniciándose en el nivel primario de salud. Es importante el cribado en los niveles primarios de salud mediante el conocimiento de los factores de riesgo para DMT2.

Para hacer prevención, es imprescindible conocer los estilos de vida incluyendo hábitos de alimentación y ejercicio con el fin de implementar como aproximación inicial los cambios a través de programas adecuados a cada grupo social y étnico. La dificultad de realizar programas de ejercicio físico de forma estandarizada y la complejidad de mantener modificaciones en la dieta, son a priori los principales obstáculos de este tipo de intervenciones.

Aunque el uso del tratamiento farmacológico en los estudios evaluados en esta revisión disminuyeron o retrasaron la aparición de DMT2 y en algunos países se encuentran como intervención en sus programas de salud, es importante destacar que la mayoría tienen efectos secundarios y que para prevenir la enfermedad es necesario tratar a un número mayor de individuos; además que desconocemos si es factible prolongar la prevención farmacológica más allá de la duración de los estudios. Tanto la IDF como ADA publicaron consensos sobre la prevención de la DMT2 y el abordaje de los pacientes pre diabéticos en los que se diferencia la población general e individuos de alto riesgo de desarrollar diabetes y se estableció una serie de medidas progresivas desde intervención del estilo de vida hasta la utilización de medicamentos como metformina o acarbosa en los individuos de alto riesgo en los que su uso puede ser costo-efectivo.

Sin duda alguna, las modificaciones en el estilo de vida evidencian eficacia considerable con resultados significativos, sobre todo cuando las

intervenciones son acompañadas de una óptima terapéutica educativa individualizada con reforzamientos de las metas a largo plazo, incluso después de que el paciente ha llegado a ellas.

En todos los estudios analizados quedo demostrado que la implementación de los programas de prevención son efectivos en demostrar que producen cambios en el estilo de vida que reducen la incidencia de diabetes o la previenen, por lo cual incluir estos cambios tempranamente en las poblaciones en edades escolares repercutirá en la incidencia de obesidad y diabetes en la edad adulta.

REFERENCIAS

- 1-. Conget DI, Giménez A M. Estrategias de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en sujetos con riesgo. Evidencias actuales y perspectivas futuras. *Av Diabetol*. 2007; 23(2): 77-86
- 2-. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de diabetes de la FID. 6th ed. Brussels: 2013: 162p. www.idf.org. Disponible en http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/5E_ID-FAtlasPoster_2013_ES.pdf
- 3-. Diabetes mellitus E10-E14. Morbilidad Tasas Específicas por Entidades Federales. Promedios 2004-2008. (Tasas Específicas por 100.000 Habitantes. 2005-2008 Cifras Provisionales. Fuente: CNPV: 1990, OCEI; 2001, INE. / IEMV: 2004-2008. DVE-MSDS).
- 4-. FIDIAS. Prevención primaria de diabetes tipo 2. Estado actual del conocimiento. Foro interdisciplinario. Argentina. 2010. <http://www.fba.org.ar/institucional/novedades/Fasciculo%20FIDIAS-1.pdf>
- 5-. Gagliardino JJ, Martella A, Etchegoyen GS, Caporale JE, Guidi ML, Olivera EM, González C. Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics and costs. *Diab Res Clin Pract* 2004;65:51-59.

- 6-. Alberti KG, Zimmet P, and Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*. 2007; 24:45-463.
- 7-. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76(3): 317-26.
- 8-. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes care*.2003; 26: 725-731.
- 9-. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12 year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*. 1998;4:1010-1016.
- 10-. Burnet DL, Elliot LD, Quinn MT, Plaut AJ, Schwartz MA, Chin MH. Preventing diabetes in the clinical setting. *J Gen Intern Med*.2006; 21(1):84-93.
- 11-. Tuomilehto J, Lindström J. Ensayos clínicos confirman que la diabetes tipo 2 se puede prevenir. *Diabetes Voice*. 2003;48:40-42.
- 12-. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371:1783-1789.
- 13-. Gillies CL, Abrams KR and Lambert PC. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 334:299-302.
- 14-. Márquez J, Ramón G, Márquez J. Actualidad en ejercicio y diabetes tipo 2. *Archivos de Medicina del deporte*. 2011; XXVIII (143): 188-96.
- 15-. Swinburn B, Metcalf P, Ley S. Long term (5-year) Effects of a reduced- fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes care*.2001; 24:619-624.
- 16-. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes care*. 2003; 26:3230-3236.
- 17-. Lindström J, Llanne- Parikka P, Peltonen M and Eriksson J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006; 368:1673-79.
- 18-. Herranz de la Morena L, Pallardo Sánchez LF. Prevención de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol*. 2002;18:11-16.
- 19-. Laatikainen T, Dunbar J, Chapman A, Kikkinen A, Vartiainen E, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by lifestyle intervention in Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/249>.
- 20-. Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Mathers JC, Alberti KG. Randomized controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*.2006;72(2):117-127. Disponible en <http://www.europepmc.org/abstract/MED/16297488>.
- 21-. Den Boer A.TH, Herraets IJT, Stegen J, Roumen C, Corpeleijn E, Schaper NC, et al. Prevention of the metabolic syndrome in IGT subjects in a lifestyle intervention: Results from the SLIM study. *Nutr Metab Cardiovasc Diseases*. 2013. 23(11);1147-1153. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/23462149/?i=1&from=/16297488/related>
- 22-. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*.2001; 346(6): 393-403.
- 23-. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP).

- Description of lifestyle intervention. *Diabetes care* 25:2165-2171, 2002
- 24-. The Diabetes Prevention Program Research Group. The 10- Year Cost- Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention. An intent- to- treat analysis of the DPP/ DPPOS. *Diabetes care.*2012; 35: 723-730.
- 25-. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vija V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.*2006; 49: 289-297.
- 26-. Jarl S Torgerson. Preventing diabetes in the obese: the XENDOS study and its context. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4:22-7.
- 27-. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. The Stop- NIDDM trial. An international study on the efficacy of an α glycosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design and preliminary screening data. *Diabetes Care.*1998; 21:1720-1725.
- 28-. Scheen AJ. Is there a role for alpha- glycosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Drugs.*2003; 63(10):933-51.
- 29-. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *The Lancet.*2006; 368:1096-1105.
- 30-. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-105.
- 31-. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362:1463-1476
- 32-. The look AHED Research Group. The Look Ahead Study: A description of the Lifestyle Intervention and the evidence Supporting it. *Obesity.* 2006;14(5):737-51.