



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Prevención de la diabetes mellitus 2

M. Seguí Díaz^{a,*}, J.J. Mediavilla Bravo^b, J.M. Comas Samper^c,
A. Barquilla García^d y F. Carramiñana Barrera^e

^a Atención Primaria, Grupo de Diabetes de Semergen, Es Castell, Menorca, España

^b Atención Primaria, Grupo de Diabetes de Semergen, Pampliega, Burgos, España

^c Atención Primaria, Grupo de Diabetes de Semergen, La Puebla de Montalbán, Toledo, España

^d Atención Primaria, Grupo de Diabetes de Semergen, Trujillo, Cáceres, España

^e Atención Primaria, Grupo de Diabetes de Semergen, San Roque, Badajoz, España

Recibido el 23 de agosto de 2010; aceptado el 20 de junio de 2011

Disponible en Internet el 13 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Prevención

Resumen La diabetes mellitus tipo 2 –DM2– es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia. Este defecto es capaz de producir alteraciones vasculares y nerviosas que son el sustrato de sus complicaciones. La DM2 por su doble componente etiológico y su amplio período preclínico permite establecer estrategias que prevengan o demoren su aparición (prevención primaria), o que permitan su detección precoz (prevención secundaria), o que una vez diagnosticada, retrasen o eviten la aparición de las complicaciones (prevención terciaria). Del mismo modo que la aplicación o no de pruebas de cribado de la enfermedad es aún hoy un asunto controvertido, la utilización de tratamientos higiénico dietéticos o farmacológicos en prediabéticos podría recomendarse en algunas situaciones para disminuir la incidencia de esta enfermedad.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Prevention

Prevention of diabetes mellitus 2

Abstract Diabetes mellitus type 2, DM2 is a metabolic disorder characterized by hyperglycaemia. This feature causes vascular and nerve disorders that are the basis of long-term complications. The twin-DM2 due to both its aetiology and its broad preclinical period allows strategies to be made that prevent or delay its onset (primary prevention) or to allow early detection (secondary prevention), or once diagnosed, delay or prevent the onset of complications (tertiary prevention). The application or screening tests for the disease is still a controversial issue and hygienic use of dietary or pharmacological treatments in pre-diabetics is recommended to decrease the incidence of this disease.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com (M. Seguí Díaz).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 –DM2- es una enfermedad metabólica cuyo sustrato fundamental es la hiperglucemia. La persistencia crónica de esta alteración es causa de múltiples complicaciones que justifican la importancia de la prevención de esta patología. El hecho de que la DM2 se encuentre relacionada con otros determinantes patológicos, que son causa del riesgo cardiovascular –RCV- aumentado de esta entidad, nos advierte de alguna manera de la importancia de aplicar estrategias que demoren o prevengan la aparición de la enfermedad (prevención primaria), permitan su detección precoz (prevención secundaria), o que una vez diagnosticada, eviten la aparición de complicaciones patológicas (prevención terciaria).

Fisiopatología de la diabetes tipo 2

La insulinoresistencia y el síndrome metabólico

En la historia natural de la DM2 participan dos situaciones fisiopatológicas que sin considerarlas es difícil comprender las actuaciones que se deben tomar para evitar su aparición.

Una de ellas, y génesis de todo el proceso, es la insulinoresistencia periférica como causa de la mayor necesidad de insulina por parte de los pacientes diabéticos, y que en sus primeras etapas preclínicas es causa de hiperinsulinemia. La segunda se produce como respuesta a esta necesidad insulínica incrementada y consiste en un agotamiento o claudicación de las células beta pancreáticas, y conduce a la disminución de la secreción de insulina y a partir de aquí a la aparición de todo el componente sindrómico de la DM2.

Íntimamente relacionado con la insulinoresistencia se encuentra el llamado síndrome metabólico, entidad polémica, y actualmente puesta en duda, pero que fisiológicamente serviría para explicar como diferentes factores de riesgo cardiovascular, entre los que se encuentra la alteración del metabolismo hidrocarbonatado, la obesidad (perímetro abdominal o el índice de masa corporal –IMC-), la hipertensión y las alteraciones de los lípidos (HDL y triglicéridos), tendrían un sustrato común.

La polémica desatada, al margen de sus posibles explicaciones etiológicas, se ha basado en que coexisten varios tipos de definiciones según distintos autores y organismos, que fundamentalmente se han diferenciado en la mayor o menor importancia de la obesidad troncular; tal es el caso de la Organización Mundial de la Salud -OMS- el IMC, frente al perímetro de la cintura del Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) y de la Internacional Diabetes Federation –IDF- 2005.

La importancia del síndrome, en relación con la prevención de la DM2, se encuentra en que integra una base genética –genes ahorradores- y otra ambiental –sedentarismo, dieta hipercalórica, obesidad-. Actualmente su existencia se pone en duda^{1,2}.

La prediabetes

Lo que llamamos prediabetes no sería más que las alteraciones del metabolismo glucídico que se encuentran entre

la normoglucemia (100 mg/dl) y el umbral a partir del cual se define la diabetes (126 mg/dl).

La glucemia basal –GB- es un valor bioquímico que se comporta como una variable cuantitativa continua. Los puntos de corte a partir de los cuales se considera al individuo como diabético - $GB \geq 126 \text{ mg/dl}$ - están relacionados con la mayor posibilidad de la aparición de complicaciones –fundamentalmente microangiopáticas-, y con que es el valor que mejor se relaciona con la prueba de tolerancia oral a la glucosa –SOG- a las dos horas de la sobrecarga de glucosa. La GB tiene una especificidad en determinación simple de > 95% y una sensibilidad de alrededor del 50% (más baja cuanto más añoso es el sujeto), en relación a la SOG a las 2 horas, tomada como *gold standard*.

El cambio del punto de corte, de 140 mg/dl del National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979 (aceptado por la OMS en 1985), a $\geq 126 \text{ mg/dl}$ a partir de la clasificación propuesta por la American Diabetes Association –ADA- en 1997, (aceptada por la OMS en 1998), pretendía mejorar la sensibilidad de la medida. Este cambio en el punto de corte glucémico modificó también aquellas situaciones intermedias, que sin ser consideradas como diabetes –pues no existe riesgo microangiopático- no pueden situarse dentro de la normoglucemia. Estas situaciones se definieron como pre-diabetes, teniendo en cuenta el mayor riesgo de devenir con el tiempo en diabetes. Las dos situaciones incluidas en ese concepto fueron la glucosa basal alterada –GBA-, y la intolerancia a la glucosa –ITG.

Las personas con pre-diabetes tienen un 20-30% de riesgo de desarrollar la DM2 al cabo de 5-10 años, si bien es cierto que algunas pueden revertir en normoglucémicas; de ahí, la importancia de las estrategias preventivas³⁻⁶.

La GBA (100-125 mg/dl) surgida de la clasificación del 2003 permite que estos estados intermedios puedan ser diagnosticados únicamente con la GB, a la vez que de su identificación pueda derivarse la valoración del RCV y a partir de ahí intervenciones sobre los estilos de vida y controles periódicos⁷.

La nueva definición de la diabetes en los últimos estándares de la ADA (2010) introduce a la hemoglobina glucosilada –HbA1c- como medios para su diagnóstico. La base de datos de la encuesta National Health and Nutrition Examination Survey –NHANES- 2005-6 ha propuesto mediante un análisis de regresión lineal que una HbA1c de 5,7% en comparación con otros umbrales tendría la mejor combinación de sensibilidad (39%) y especificidad (91%) para identificar los casos de GBA. Siendo, el intervalo entre 5,7 y 6,4% el que presentaría mayor riesgo de nuevos casos de diabetes, correspondiéndole a este el término de pre-diabetes (aunque se propone una nueva nomenclatura, denominándolas ahora estados de riesgo incrementado de padecer diabetes)⁸.

Estas fases están condicionadas por aspectos no modificables, tal es el caso de la edad (la cantidad de células beta disminuye con la edad), la herencia (el 80% de los DM2 tienen antecedentes familiares), y otros factores modificables, o ambientales, tal es el caso de la dieta hipercalórica, el sobrepeso o la falta de ejercicio. La incidencia de la DM2, como consecuencia de la utilización de fármacos específicos para tratar otros factores de riesgo cardiovascular –FRCV- en estos pacientes, no es un asunto banal y entraría dentro de los factores modificables⁷.

Prevención primaria de la diabetes tipo 2

Prevención de la DM2 según el cambio en los estilos de vida

Son varios los estudios que abordan estrategias para retrasar –¿prevenir?– el diagnóstico de la diabetes tipo 2 en sujetos ya predispuestos, tal es el caso de los pre-diabéticos o de las mujeres que sufrieron una diabetes gestacional -DG. Dentro los clásicos, se encuentra el Diabetes Prevention Study (DPS) de Toumilehto, realizado en Finlandia en 522 personas con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ e intolerancia a la glucosa (ITG), con una edad media de 55 años y un 66% de mujeres. En este estudio al grupo de intervención se le aplicó el objetivo de reducción de peso un 5%, un aumento del ejercicio físico de 150 minutos semanales, una reducción de grasas a un 30% del total de calorías, de grasas saturadas (< 10%) y un aumento de fibra en la dieta (15 gr/1.000 Kcal/d). El grupo control por su parte recibió sólo las recomendaciones habituales en dieta y ejercicio. En los 3,2 años del estudio se constató una reducción del riesgo relativo (RR) del 58% en nuevos diagnósticos de DM2. El seguimiento a largo plazo tras la finalización del ensayo clínico del DPS permite afirmar que los efectos persisten con el tiempo aunque se atenúan⁹.

El Da Qing Clinical Trial realizado en China sobre 577 individuos con ITG durante 6 años se hizo en base a una intervención de ejercicio, dieta y ejercicio físico o sólo ejercicio físico. Resultando una reducción del riesgo relativo medio –RR- del 42%, (48% en la dieta, 41% ejercicio y 46% dieta y ejercicio) de nuevos casos de diabetes en el tiempo estudiado y siendo todas las estrategias igual de efectivas¹⁰.

El siguiente estudio que compara terapia farmacológica con modificación de los estilos de vida es el *Diabetes Prevention Program* (DPP) realizado en EE.UU. sobre 3.234 pre-diabéticos (GBA y ITG) mayores de 25 años con un $IMC > 24 \text{ kg/m}^2$, aleatorizados en tres grupos. Se compara la metformina (850 mg dos veces al día) con el placebo por un lado, y a la pérdida de peso de un 7% junto con una actividad física de al menos 150 minutos semanales frente a placebo. Se concluyó un año antes de lo convenido (2,8 años) dado que los resultados obtenidos supusieron una reducción del RR de un 58% en el grupo de dieta y ejercicio y un 31% en el de la metformina. Por subgrupos se observó que la metformina era más útil en los jóvenes con sobrepeso y GBA¹¹.

En el Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1) realizado en India en 531 individuos con ITG aleatorizados en 4 grupos (control, modificación estilos de vida, metformina, y metformina con estilos de vida) durante 3 años, no demostró en esa comunidad que la metformina combinada con los cambios en los estilos de vida sea superior a la utilización de cada estrategia por separado. Así, la reducción en el RR fue del 28,5% en los cambios de los estilos de vida, 26,4% con la metformina y de 28,2% en conjunto. Muy inferior a las reducciones conseguidas en otros tipos de poblaciones¹².

Globalmente, considerando el metanálisis de Yamaoka et al en 5 estudios muestra como la modificación de los estilos de vida genera una reducción del RR superior al 50% (RR 0,55, IC 95% 0,44–0,69) de nuevos casos de diabetes como expresión de la reducción de la glucemia tras la SOG (75 g de glucosa oral a las 2 horas) al año¹³.

Una revisión de Cochrane Library sobre estudios aleatorizados en los que se aplicaba dieta o ejercicio durante un mínimo de 6 meses mostró que la intervención con dieta y ejercicio disminuyó el riesgo de nuevos casos de diabetes en un 37% (RR= 0,63; IC 95%: 0,49-0,79)¹⁴.

Recientemente se ha publicado el seguimiento de la cohorte del DPP. El Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) investigó la persistencia del efecto protector de la modificación de los estilos de vida y de la metformina a los 10 años del inicio del DPP, y concluye que la incidencia acumulativa de diabetes en los 3 grupos (estilo de vida, metformina, o conjunto) se mantuvo baja y parecida en todos ellos y persistiendo al menos 10 años. El inicio de la diabetes se retrasó 4 años con los estilos de vida y 2 con la metformina comparados con el placebo (tabla 1)¹⁵.

La prevención de la DM2 mediante la utilización de fármacos hipoglicemiantes

Al margen del estudio DPP con metformina, existen otros como el de Li et al que han evaluado las tasas de conversión a diabetes en personas con ITG que estaban tratadas con metformina. Si bien se trata de un estudio de sólo 70 personas aleatorizadas a doble ciego en dos grupos, placebo y metformina; a los 12 meses la conversión en diabetes fue del 16,2% en el grupo de placebo frente al 3,0% de grupo de la metformina, mejorando en estos la glucosa basal, tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina¹⁶.

El otro hipoglicemiante estudiado es la acarbosa, fármaco que actúa inhibiendo las alfa-glucosidasas y reduciendo la glucemia posprandial. El STOP-NIDDM trial (Study to Prevent Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus) fue un estudio multicéntrico de 3,3 años de duración realizado sobre 1.368 pacientes (IMC media 31 Kg/m^2) que presentaban ITG; aleatorizados en dos grupos, uno con placebo y el otro con acarbosa 100 mg/8 horas. En el tiempo que duró el estudio la acarbosa redujo el RR un 25% de nuevos casos de diabetes tipo 2. Además produjo una reducción significativa de los eventos cardiovasculares (RR 49%). La crítica que se le hizo al estudio fue la alta tasa de abandonos debidos a la intolerancia al fármaco^{17,18}.

Las glitazonas al actuar reduciendo las resistencias periféricas a la insulina –RI- han sido postuladas como posibles fármacos preventivos de la DM2. El estudio clásico Troglitazone in Prevention Of Diabetes (TRIPOD) fue realizado en 266 mujeres hispánicas en EE.UU. con antecedentes de DG previa y aleatorizadas en dos grupos, uno con placebo y el otro con troglitazona 400 mg durante 30 meses, resultando una reducción del 56% en la incidencia de la DM2. Si bien es cierto que la troglitazona tuvo que retirarse del mercado por sus complicaciones graves a nivel hepático¹⁹. La continuación del mismo, como estudio observacional pero con la pioglitazona en el The Pioglitazone In Prevention Of Diabetes (PIPOD) en 95 mujeres mostró que este fármaco era capaz de estabilizar las células betapancreáticas y conseguir similares resultados que con la troglitazona²⁰.

El estudio Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) fue un estudio multicéntrico en 5.269 pacientes entre 50-60 años con FRCV y prediabetes (GBA. ITG) en los que mediante una tabla 2x2 se relacionaron la rosiglitazona y el ramipril con el placebo

durante un período de 36 meses. Los resultados en cuanto a la rosiglitazona fueron que disminuyó la incidencia de la DM2 y muerte (objetivos primarios) en un 60%, Hazard Ratio 0,40% (0,35-0,46). Un efecto similar a los estilos de vida del DPS, ya comentado pero a costa de efectos secundarios del tipo aumento de peso, o precipitación de IC y fracturas²¹⁻²².

Últimamente el estudio CANadian Normoglycemia Outcomes Evaluation (CANOE) ha demostrado que la asociación de rosiglitazona y metformina a dosis medias (evitando con ello los efectos secundarios de ambas moléculas) son capaces de prevenir o retrasar la DM2 en 207 pacientes con ITG aleatorizados durante 3,9 años, resultando una reducción del RR del 66%²³.

En cuanto a la implicación de la glucemia posprandial en la génesis o precocidad de presentación de la DM2 en sujetos con prediabetes, al margen del estudio STOP-NIDDM trial con acarbosa, ha sido publicado recientemente el estudio Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research –NAVIGATOR- aleatorizado a doble ciego en tabla 2x2 en 9.518 (nateglinida) o 9.306 (valsartan) en personas con ITG y enfermedad cardiovascular o FRCV durante 5 o 6,5 años. Los resultados fueron negativos para la nateglinida pues no redujo la incidencia de la DM2 frente a placebo²⁴.

La prevención de la DM 2 en relación al tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular

La otra cara del estudio DREAM fue para el antihipertensivo ramipril, que mostró resultados esperanzadores en el The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study –HOPE- con RR 0,66 (0,51-0,85) como poshoc, pero que no demostró disminuir la incidencia de DM2 en este; sin embargo, no empeoró los resultados del metabolismo hidrocarbonado como así lo han mostrado otras familias de antihipertensivos, tal es el caso de los betabloqueantes (atenolol, en el estudio Losartan Intervention for Endpoint Reduction –LIFE-)^{21,22,25,26}.

En cuanto a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II –ARAI-, de la misma forma que el valsartan frente al amlodipino en el estudio Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine –VALUE- mostró un efecto beneficioso 0,77; (IC5% 0,69-0,86), en el reciente estudio NAVIGATOR, ya comentado, su efecto fue más modesto del 0,86; IC 95% 0,80- 0,92, o lo que es lo mismo previene en un 14% la incidencia de DM2^{27,28}.

El metanálisis realizados ad hoc sobre 11 ensayos con ARAII e Inhibidores del Enzima Conversor de la Angiotensina I –IECA- (66.608 pacientes) mostraban un factor de protección frente a la diabetes, con una Odds Ratio 0,78 (IC 95% 0,73– 0,83), siendo la reducción parecida en ambos grupos farmacológicos. Así, los IECA tendrían un RR 0,79 (0,71– 0,89) frente a los ARAII del 0,76 (0,70–0,82), respectivamente²⁹.

En cuanto a los hipolipemiantes la impresión general hasta hace poco es que eran fármacos que prevenían la DM 2. Los estudios West Of Scotland Coronary Prevention Study –WOSCOPS-³⁰ (RR 0,7; 0,5-0,99), LIPID - Lipid-Lowering Benefits a Broad Range of Patients - (RR 0,89; 0,70-1,13) ambos con pravastatina, o en el Bezafibrate Infarction

Prevention –BIP-³¹ con bezafibrato (RR 0,70; 0,49-0,99) así parecían demostrarlo. Sin embargo, el Herat Protection Study –HPS-³² también con pravastatina (RR 1,15; 0,99-1,34), y el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm –ASCOT-LLA-³³ con atorvastatina (RR 1,15; 0,91-1,44) daban resultados contradictorios. La publicación reciente del estudio el Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin –JÚPITER-³⁴ con rosuvastatina decantó el resultado claramente al lado contrario. En este aspecto un reciente metaanálisis Sattar et al³⁵ incluyendo todos estos estudios –13 ensayos sobre 4.278 personas durante 4 años- concluyó que la utilización de estatinas comporta un 9% de incremento del riesgo de padecer DM2 (OR 1,09; 95% CI 1,02–1,17); o lo que es lo mismo, que un paciente y año de 1.000 tratados con estatinas debutaría como DM2. Lo que viene a decir que en general si bien estos fármacos no previenen la diabetes, tienen un riesgo mínimo de generar nuevos casos de DM2.

Otro tipo de sustancias relacionadas con la obesidad es el orlistat con el estudio XENical in the prevention of Diabetes of Obese Subjects –XENDOS-, estudio prospectivo aleatorizado doble ciego en 3.305 pacientes con IMC 30 kg/m² a los que se les añadió a los consejos de los estilos de vida, el fármaco orlistat a dosis de 120 mg o placebo tres veces al día. A los cuatro años el orlistat generó una reducción del RR del 37,3% (p <0,0032), al tiempo que disminuía el peso medio en 5,8kg frente a los 3 kg del placebo. Con este estudio pudo relacionarse la obesidad con el riesgo de DM2³⁶.

Prevencción secundaria de la diabetes tipo 2

Cribado de la diabetes no diagnosticada

En realidad establecer estrategias de cribado de la DM2 estaría justificado por su historia natural que se traduce en varios aspectos. Uno, por que existe un porcentaje elevado de diabetes desconocida (50%, según diversas fuentes), y de diabetes ignorada (aquella diagnosticada pero olvidada por el equipo sanitario que atiende al paciente). Y, segundo, como demostró el UKPDS, porque hasta un 50% de los recién diagnosticados presentan alguna complicación relacionada con la diabetes.

La DM2 cumpliría las condiciones para utilizar una prueba de cribado, puesto que presenta un amplio período preclínico (entre 10-12 años en la progresión de las complicaciones microvasculares), existen pruebas válidas para el cribado de la enfermedad (GB, según el ADA) y existen tratamientos efectivos que pueden ser utilizados en fases preclínicas y que disminuirían el riesgo de padecerla.

Sin embargo, en principio, como demuestran los estudios y consensos internacionales, no existen evidencias que avalen el cribado poblacional de la DM2, pues de su aplicación poblacional no se derivaría una mejoría en las complicaciones finales (muerte, IAM, amputaciones, ceguera...). No obstante, las distintas recomendaciones de la ADA aconsejan cribar la DM2 mediante GB a todas las personas mayores de 45 años cada 3 años y anualmente si presentan sobrepeso –IMC ≥ 25- y otros factores de riesgo como: inactividad, HTA, dislipemia, antecedentes familiares de

diabetes, antecedentes de DG, prediabetes (HbA1c > 5,7%), ovario poliquístico, raza (indios americanos, latinos, asiáticos...), etc.

A priori, no cabe duda, que detectar pacientes en estado pre-diabético permitiría aplicar estrategias que retrasaran su conversión a DM2 y con ello evitar teóricamente las complicaciones finales (aunque actualmente sólo se ha demostrado en indicadores de resultados intermedios). Sin embargo, el tratamiento precoz de la dislipemia y de la hipertensión arterial en estados pre-diabéticos o diabéticos asintomáticos ha demostrado ser más eficaz y eficiente que el control de la glucemia en la disminución de las complicaciones a largo plazo.

Para responder a estas preguntas y al no disponer de evidencias clínicas, se han diseñado modelos matemáticos simulados (M Arquímedes) que representarían el comportamiento fisiopatológico normal de las diversas complicaciones relacionadas con la diabetes. Para ello se aplican datos epidemiológicos a datos demográficos reales (edad, sexo, hábito tabáquico, tensión arterial, síntomas, medicaciones...), simulando con ello una población real y viéndose como se mejoran en población de Estados Unidos las complicaciones diabéticas. Observándose que mejoran las tasas de infarto agudo de miocardio - IAM-, pero no las de accidente vasculocerebral -AVC. Se previenen muertes simuladas y según los modelos aplicados reducciones parecidas en prevención de ceguera, y de amputaciones, pero sin efecto en enfermedad renal terminal. Estos modelos recomiendan empezar el cribado de la diabetes entre los 30 y 45 años y cada 3-5 años pues se muestra coste efectivo y previenen distintas complicaciones relacionadas con la diabetes. Recomendaciones que coincidirían en buena medida con las recomendaciones del ADA antes apuntadas³⁷.

Sin embargo, el problema no es tanto el cribado en sí, como que pruebas deben utilizarse que sean lo más coste efectivas posible. La SOG, siendo el *gold standard*, tiene una gran variabilidad y baja reproductividad, siendo cara y molesta, no obstante puede ser recomendable como muestra la Guía de la European Society of Cardiology (ESC)⁴⁰ and of the European Association for Study of Diabetes (EASD) 2007 en individuos de alto riesgo, como aquellos con enfermedad cardiovascular previa.

La GB sería la técnica más coste efectiva pero, como el resto de pruebas en ausencia de clínica manifiesta de DM2, precisaría una confirmación en el caso de ser positiva. Su aplicación poblacional sin restricciones se desaconseja por su bajo coste efectividad. Para aumentar su poder predictivo y coste efectividad se ha propuesto utilizar ciertas características clínicas o demográficas previas a la GBA o la utilización de cuestionarios que provean información sobre la presencia o ausencia de ciertas características, identificando a ciertos subgrupos poblacionales en los que la GB pudiera ser más coste efectiva. También pueden ser identificados subgrupos por su mayor RCV o antecedentes de DG.

A partir del 2009, como ya hemos comentado, la HbA1c fue encumbrada al puesto de prueba diagnóstica de diabetes por su baja variabilidad y su concordancia con los valores de la GB. Si bien presenta inconveniencias derivados de su coste económico en ciertos lugares y de su interpretación en ciertas situaciones (enfermedades hematológicas...).

Por último, no debemos olvidar que al margen del adelanto en el diagnóstico, el etiquetaje erróneo o no del pre-diabético, o del DM2 tiene efectos contraproducentes que pueden influir en su calidad de vida (ansiedad, alteraciones de la propia percepción, seguros de salud...)³⁸.

Prevención terciaria de la diabetes tipo 2

La prevención terciaria no puede considerarse una actividad preventiva de la enfermedad diabética en sí si no parte del tratamiento de la enfermedad una vez instaurada. Un tratamiento que permita disminuir las complicaciones a corto y largo plazo. El control de la glucemia manteniendo unos umbrales de control metabólico aceptados y del resto de factores de riesgo cardiovascular (TA, lípidos, IMC...) mediante la modificación de los estilos de vida o mediante fármacos permite mejorar los indicadores intermedios (HbA1c, TA, LDL-colesterol...) y disminuir las complicaciones finales (coma aceto-acidótico, ceguera, insuficiencia renal terminal, pie diabético, amputaciones, cardiopatía isquémica...).

Recomendaciones finales

El consenso sobre GBA e ITG del 2007⁷ y los últimos estándares de la ADA⁸ muestran la importancia del control de peso corporal en los individuos pre-diabéticos -HbA1c entre 5,7-6,4%, para lo que aconsejan modificaciones de los estilos de vida que impliquen pérdidas de al menos 5-10%, con al menos 30 minutos de ejercicio físico diario (150 minutos semanales) de intensidad moderada. La utilización de metformina podría ser considerada en pre-diabéticos (GBA o ITG) con otros factores de riesgo, tales como una HbA1c > 6%, HTA, HDL-c bajo, triglicéridos elevados, historia familiar de diabetes en primer grado y en aquellos obesos por debajo de 60 años de edad. El seguimiento de estos estados debe ser anual.

Se hacen eco del hecho que existen fármacos que además de la metformina, como los inhibidores de las α glucosidasas, el orlistat y las glitazonas (todas ellas comentadas) son capaces de disminuir la incidencia de la diabetes; sin embargo, dado los efectos secundarios, coste y falta de persistencia de efecto, la metformina sería el único fármaco autorizado en los casos señalados en la prevención de la DM2.

En 2007, la IDF³⁹, por su parte, al margen de separar las recomendaciones según población general o individuos susceptibles de desarrollar diabetes, en los que propone un control de los factores de riesgo, se apunta la utilización de fármacos, dentro de los que destacan la metformina y la acarbose (en caso de intolerancia a la metformina) en aquellas personas en las que la modificación de los estilos de vida fracasen. Si bien son conscientes de las grandes posibilidades de las glitazonas (rosiglitazona), dados los efectos secundarios del tipo de aumento de peso, la ICC y la limitada duración del efecto, no recomiendan su utilización. El orlistat sería una alternativa para este organismo en aquellos pacientes obesos.

No podemos concluir esta revisión sin apuntar que del estudio DPS⁹ podemos sacar la enseñanza de que si bien la modificación de los estilos de vida tienen unos efectos preventivos iguales o superiores a los fármacos, el coste

Tabla 1 Principales estudios en prevención de la DM2 utilizando modificación de los estilos de vida -EV-, o fármacos hipoglucemiantes

Estudio	n	Duración	Intervención	RRR vs placebo	Comentario
Malmo et al (1991)	181 (ITG)	6 años	Estilos de vida	63%	A los 12 años el grupo de intervención seguía con la misma mortalidad
Da Qing et al (1997)	577 (ITG)	6 años	Estilos de vida	31-46%	Dieta sola, o dieta+ejercicio o ejercicio sólo fueron igual de eficaces
Finnish Diabetes Prevention (DPS) (2001)	522 (IMC > 25 e ITG)	3,2 años	Estilos de vida	58%	Sólo el 43% del grupo de intervención consiguió una reducción del 5% en su peso
Diabetes Prevention Program (DPP) (2002)	3234 GBA o ITG	2,8 años	Estilos de vida	58%	La incidencia acumulativa de diabetes en los 3 grupos se mantuvo baja y parecida en todos ellos y persistiendo al menos 10 años
Diabetes Prevention Program (DPP) (2002)	3234 GBA o ITG	2,8 años	Metformina	31%	El inicio de la diabetes se retrasó 4 años con los estilos de vida y 2 con la metformina comparados con el placebo
Indian study (IDPP-1) (2006)	531 ITG	3 años	Estilos de vida	28%	
Indian study (IDPP-1) (2006)	531 ITG	3 años	Metformina	26%	
Indian study (IDPP-1) (2006)	531 ITG	3 años	Metformina+ EV	28%	En los 3 años no demostró en esa comunidad que la metformina combinada con los cambios en los estilos de vida sea superior a la utilización de cada estrategia por separado
TRIPOD (2002)	266 mujeres DG previo	30 meses	Troglitazona	55%	La troglitazona tuvo que retirarse del mercado por sus complicaciones graves a nivel hepático
PIPOD (2006)	95 mujeres DG previo	3 años	Pioglitazona	55%	Seguimiento de mujeres que completaron el TRIPOD
DREAM (2006)	5269	3 años	Rosiglitazona	60%	Rosiglitazona a 8 mg. Tabla 2x2 con ramipril
CANOE (2010)	207 ITG	3,9 años	Rosig+metformin	66%	La asociación de rosiglitazona y metformina a dosis medias
STOP-NIDDM (2003)	1368 ITG + IMC 30	3,3 años	Acarbosa	25%	Abandonos por efectos GI
NAVIGATOR (2010)	9518 ITG+ ECV	5 años	Nateglinida	HR 1.07	No hubo diferencias con el placebo. Tabla 2x2 con valsartan

CANOE: CAnadian Normoglycemia Outcomes Evaluation; DPP: Diabetes Prevention Program; DPS: Diabetes Prevention Study; DREAM: Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone medication; EV: estilos de vida; GBA: glucemia basal alterada; IDPP-1: Indian Diabetes Prevention Programme; ITG: intolerancia a la glucosa; NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research; PIPOD: The Pioglitazone In Prevention Of Diabetes; STOP-NIDDM trial: Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus, TRIPOD: Troglitazone in Prevention Of Diabetes.

personal en el paciente, traducido en la cumplimentación de las recomendaciones, es difícil, pues sólo el 43% del grupo de intervención consiguió una reducción del 5% en su peso, sólo el 47% redujo la ingesta de grasas por debajo del 30% y sólo el 86% cumplió con las 4 horas de ejercicio semanal. Lo que sería un argumento a favor de la utilización de fármacos en determinados pacientes.

Como contrapunto, los efectos beneficiosos de los cambios de los estilos de vida persisten, aunque van disminuyendo en el tiempo. Sin embargo, si este efecto es mayor en la metformina –DPPOS¹⁵ es en buena medida inexistente en el resto de fármacos, que pierden sus efectos tras su retirada^{17–20}.

Por todo ello, no estaría de más mantener una postura ecléctica en la que se reforzaran los cambios en los estilos de vida en todos los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, y se ponderara la intervención fármaco-terapéutica en aquellos pre-diabéticos con otros FRCV asociados, tal como nos señalan las últimas recomendaciones. (tabla 1).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–80.
- Alberti HG, Gale AM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*. 2010;53:600–5.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039–57.
- World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org 1985. (Tech. Rep. Ser., no. 727).
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–7.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance implications for care. *Diabetes care*. 2007;30:753–9.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11–61.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM*. 2001;344:1343–50.
- Pan XR, Li G, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537–44.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM*. 2002;346:393–403.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The IDPP shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2006;49:289–97.
- Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:2780–6.
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Giménez-Pérez G, Roqué I, Figuls M, Richter B, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003054.
- Diabetes Prevention Program Research Group*, 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Lancet* 6736:61457–4.
- Li CL, Pan CY, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine*. 2001;16:477–81.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM Trial. *Lancet*. 2002;359:2072–7.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486–94.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2769–803.
- Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β -Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2006;55:517–22.
- The DREAM trial investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *NEJM*. 2006;114:1551–62.
- The DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096–105.
- Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet*. 2010, doi:10.1016/S0140-6736(10)60746-5. www.thelancet.com Published online June 3, 2010.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *NEJM*. 2010;362:1463–76.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882–5.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, et al., for the LIFE study group*. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004–10.
- Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16:544–8.
- The NAVIGATOR Study Group*. Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *NEJM*. 2010;362:1477–90.
- Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The Impact of ACE Inhibitors or Angiotensin II Type 1 Receptor

- Blockers on the Development of New-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2261-6.
30. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer R, Macfarlane PW, et al., for The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *NEJM*. 1995;333:1301-8.
 31. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Schwammenthal E, Adler Y, Goldenberg I, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004;109:2197-202.
 32. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 33. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
 34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *NEJM*. 2008;359:2195-207.
 35. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
 36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes of Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61.
 37. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2010;375:1365-74.
 38. Feig DS, Palda VA, Lipscombe L, Canadian Task Force on Preventive Health Care. Screening for type 2 diabetes mellitus to prevent vascular complications. Updated recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2005;172:177-80.
 39. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24:451-63.
 40. The Task Force on Diabetes, Cardiovascular Diseases of the European, Society of Cardiology (ESC), of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *European Heart Journal*. 2007;28: 88-136.