



La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está aumentando dramáticamente en el mundo y se estima que se duplicará en los próximos 25 años afectando a 300 millones de personas en 2025¹. Más del 80% de los enfermos tienen diabetes tipo 2 causada por una combinación de defectos en la secreción y en la acción de la insulina. Tuomilehto y colaboradores² han demostrado recientemente y por primera vez en un ensayo bien diseñado que la enfermedad puede ser prevenida. En el Finnish Diabetes Prevention Study se demostró que se podía disminuir la incidencia acumulada de diabetes en un 58% a través de cambios en el estilo de vida en sujetos con tolerancia alterada a los hidratos de carbono y alto riesgo de diabetes.

Si bien existe amplia evidencia acerca de los factores genéticos que influyen en el desarrollo de la enfermedad, la prevalencia en aumento de la diabetes en casi todo el mundo, nos está indicando que existen factores ambientales de gran importancia. Estudios epidemiológicos han demostrado claramente que el sedentarismo y la obesidad son dos factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad³⁻⁵. Por lo tanto, no sorprende que la reducción de peso y el ejercicio hayan sido pregonados por muchos científicos para prevenir la diabetes tipo 2. Sin embargo, así como ocurre en la prevención de enfermedades cardiovasculares, ha sido muy difícil probar científicamente que maniobras preventivas disminuyan el riesgo de esta entidad⁶.

Diez años atrás, Eriksson & Lindgarde⁷ en Malmö, Suecia, reportaron los resultados de un estudio no aleatorizado a seis años con una intervención sobre el estilo de vida en sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono (IHC). El consejo se focalizaba en el ejercicio, si bien los participantes recibieron asesoramiento dietético. La incidencia de diabetes fue dramáticamente disminuida de 4.3% por año a 1.3% por año. Más aún, en un estudio publicado luego de 12 años de seguimiento y publicado en 1998⁸, los autores reportaron una disminución de la mortalidad en sujetos con IHC de 14% en los sujetos sin intervención a un 6.5% en los sujetos que participaron en el programa. Debe remarcar que la intervención duró sólo 6 años y que durante los últimos 6 años de seguimiento el grupo intervención no recibió ningún consejo en particular.

En 1997, Pan y colaboradores⁹ reportaron un estudio realizado en China en el cual el consejo sobre cambios en el estilo de vida (ejercicio y dieta solos o combinados) redujeron la progresión a diabetes en 577 sujetos con IHC de un 68% a un 43% durante un período de estudio de seis años. Los pacientes se atendían en clínicas que fueron aleatorizadas a realizar intervención con dieta, ejercicio, ambos o nada. Pero no se aleatorizaron sujetos individuales sino clínicas.

Con estos antecedentes, recibimos con gran entusiasmo el reporte del Finish Diabetes Prevention Study Group. Los autores encontraron que cambios en el estilo de vida con consejo acerca de dieta y ejercicio fueron capaces de reducir la incidencia de diabetes en un 63% en hombres y 54% en mujeres en un período de 4 años. Este estudio aleatorizó a 523 sujetos con IHC a dos ramas. La rama intervención recibió un consejo detallado acerca de dieta y ejercicio con el objetivo de reducir al menos un 5% del peso corporal y aumentar los niveles de actividad física.

Los resultados mostraron una reducción promedio en el peso de 4.2 \pm 5.1 kg. luego de 1 año y en 3.5 \pm 5.5 kg luego de 2 años comparada con una reducción de 0.8 \pm 3.7 kg y 0.8 \pm 4.4 kg. en el grupo control. Se diagnosticó diabetes en 27 sujetos en el grupo intervención y 59 en el control. La incidencia acumulada de diabetes fue de 11% a 4 años en el grupo intervención (IC 95% 6-15) y 23% (IC 95% 17-29) en el grupo control.

Cuando se analizó a los participantes de acuerdo a los objetivos alcanzados con éxito, ninguno de los 49 sujetos que lograron al menos 4 objetivos (reducción de peso >5%, consumo de grasa <30% de la energía total, grasa saturada <10% de la energía total, ingesta de fibra de >15 gramos/1000 kcal y ejercicio de más de 4 horas por semana) desarrolló diabetes. En el grupo control hubo 15 pa-

cientes que lograron 4 metas y tampoco hubo casos de diabetes.

Los autores concluyeron que se puede prevenir un caso de diabetes por cada cinco pacientes con IHC intervenidos con medidas no farmacológicas durante 5 años en un ámbito de atención primaria. Esto es una buena noticia para los médicos y los pacientes, y debería serlo para las autoridades sanitarias que deberán afrontar el alto costo de la diabetes y sus complicaciones. Sin embargo, debemos realizar algunas consideraciones sobre los resultados. Primero, la intervención ha sido efectiva en un subgrupo de muy alto riesgo de desarrollar la enfermedad cuya incidencia acumulada a 6 años ha sido calculada en un 35%; identificar a este grupo de pacientes requeriría extender y generalizar el uso de pruebas de tolerancia oral en sujetos de alto riesgo. Volveré más adelante sobre este punto. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en países europeos varía entre el 3 y el 10% de la población¹⁰ y se estima que rastreando a individuos de alto riesgo, uno de cada 10 presentará la anomalía y será candidato a una intervención¹¹.

La segunda preocupación se relaciona con el hecho de discriminar si estas intervenciones retrasan o previenen la aparición de la enfermedad. Estas medidas, ¿serán capaces de prevenir las complicaciones vasculares de la diabetes? Es razonable pensar que las complicaciones microvasculares serán significativamente retrasadas ya que las mismas están claramente relacionadas con el grado y duración de la hiperglucemia^{12,13}. Sin embargo, la eficacia de las medidas sobre la enfermedad macrovascular es más incierta. La hiperglucemia es sólo uno de los múltiples factores de riesgo cardiovascular en población diabética^{14,15} y la enfermedad cardiovascular es muy prevalente aun en intolerantes a la glucosa antes del desarrollo de diabetes manifiesta¹⁶.

A pesar de que las intervenciones de los estudios modifican varios de los factores de riesgo conocidos para enfermedad macrovascular, queda por demostrarse si estas medidas modifican la morbimortalidad de causa cardiovascular.

Sin duda, el estudio que arroja mayor luz sobre este tema es el publicado por el Diabetes Prevention Program Research Group¹⁷. En este ensayo aleatorizado con un seguimiento promedio de 2.8 años, se ha evaluado la eficacia en prevenir la diabetes en individuos de alto riesgo con IHC. Se incluyeron 3.234 pacientes y las intervenciones fueron 1) recomendaciones generales sobre cambios en el estilo de vida más metformina 2) recomendaciones habituales más placebo 3) programa intensivo para modificar estilos de vida cuyos objetivos eran descender y mantener el peso inicial en un 7% a través de una dieta y la realización de actividad física moderada (media hora cinco veces por semana). Este ensayo demostró una reducción del 58% en la incidencia de diabetes (IC 95% 48-66) para el grupo intervenido con cambios en el estilo de vida y del 31% (IC 95% 17-43%) para el grupo intervenido sólo con metformina. El número necesario a tratar (NNT) para cambios en el estilo de vida es de 7.5 pacientes por tres años para prevenir un caso de diabetes, mientras que el NNT para metformina es 14.

La fortaleza de este estudio con relación a los anteriores se relaciona con el número de pacientes incluidos y con el hecho de que un alto porcentaje era de minorías étnicas lo cual confiere mayor validez externa a las conclusiones.

La novedad que aporta este ensayo es la posibilidad de emplear drogas en prevención primaria de la enfermedad.

Algunos estudios previos no diseñados con ese objetivo habían sugerido que un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el ramipril era capaz de reducir la incidencia de diabetes. Estos hallazgos deberán ser confirmados. De igual modo, un análisis del WOSCOPS¹⁸ mostró una reducción del 30% de incidencia de diabetes en el grupo de pacientes aleatorizados a recibir pravastatina. Este hallazgo, que surge de analizar la base de datos de un ensayo no diseñado para tal fin, debe tomarse con cautela y sólo servir de hipótesis para futuras investigaciones.

Recientemente se ha publicado el STOP-NIDDM trial¹⁹ que demostró que 100 mg de acarbosa redujeron en un 25% (IC95% 10 a 37%) la incidencia de diabetes. Mas aún, la acarbosa revirtió la intolerancia a la glucosa a tolerancia normal. Once pacientes deberían tratarse por 3.3 años con 100 mg de acarbosa para prevenir el desarrollo de un caso de diabetes.

Algunas consideraciones que habrá que tomar en cuenta al elaborar políticas sobre prevención primaria de la diabetes mellitus deberán incluir la "medicalización" de sujetos "sanos" y los efectos colaterales de las drogas si es que se indican.

Si tuviéramos que sintetizar en qué punto del conocimiento nos encontramos con relación a este tema, podríamos afirmar que:

- 1) La diabetes mellitus tipo 2 puede prevenirse o al menos retrasarse en individuos de alto riesgo e intolerantes a la glucosa.
- 2) Las intervenciones probadamente eficaces son los cambios en el estilo de vida (mayor eficacia), y la metformina y la acarbosa (parecen de menor eficacia).
- 3) Existen indicios acerca de la potencial eficacia de otras drogas como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la pravastatina.
- 4) Los cambios del estilo de vida necesarios son los que garanticen al menos una reducción del 7% del peso y actividad física moderada de 150 minutos semanales.
- 5) Las intervenciones han sido probadas en ambos sexos y en diferentes grupos étnicos.

Las dudas aún no aclaradas son:

- 1) Cuán probable es implementar y mantener estas intervenciones en la vida real.
- 2) De indicarse el tratamiento farmacológico, ¿Por cuánto tiempo debería extenderse el mismo?
- 3)Cuál es la costo-efectividad de estas intervenciones
- 4) Cuáles son los resultados a largo plazo en términos de reducción de eventos por complicaciones de la enfermedad
- 5) Cuál es el resultado combinar tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- 6) Cuáles son las recomendaciones para realizar rastreo con curva de tolerancia oral a la glucosa en población de alto riesgo.

Con relación a este punto, se ha publicado recientemente²⁰ y se

comenta en este número de EVIDENCIA una regla de predicción que permitiría identificar sujetos intolerantes con mayor precisión y exactitud que la misma curva de tolerancia oral. Esta regla de predicción incluye datos que habitualmente tenemos de los pacientes como edad, sexo, presencia de antecedentes familiares, presión arterial sistólica, HDL colesterol, glucemia en ayunas e índice de masa corporal. Si los hallazgos de esta regla de predicción se validan, contaremos con una herramienta que permitirá identificar sujetos intolerantes sin someter a un alto número de pacientes a la realización de una curva de tolerancia con los costos y la logística que esto implicaría.

Una de las preocupaciones más importantes es si los resultados de estos estudios en los que participaron médicos y enfermeras altamente entrenados y motivados podrá reproducirse en la vida real. De ser así, habremos dado un gran paso en la prevención de una enfermedad devastadora. También deberá probarse si las estrategias grupales y comunitarias para inducir cambios en el estilo de vida son tan eficaces como la intervención individual probada en los estudios.

¿Cuánto tiempo pueden mantenerse los cambios en el estilo de vida? Ninguno de los estudios fue diseñado para responder esta pregunta. Sin embargo, la mayoría de las personas no mantienen la pérdida de peso luego de participar en programas²¹. Si bien en todos los ensayos la tasa de abandono fue muy baja, debemos recordar que esto suele ser muy diferente en el marco de un ensayo clínico que en la práctica asistencial.

De todos modos, aunque no se implementen programas tan intensivos como los descritos en los estudios, especialmente en el del Diabetes Prevention Program, los médicos contamos con mayor evidencia para esforzarnos y enfatizar en los beneficios de los cambios del estilo de vida. Sabemos que lograrlo es una tarea difícil, si bien cuando se analiza que sólo debe bajarse un 7% del peso o realizar 150 minutos semanales de caminatas sobreviene un súbito entusiasmo y pensamos: es tan poco lo que se necesita. No obstante, todos los médicos que asistimos pacientes sabemos que la meta es ambiciosa.

La evidencia científica creciente muestra que la enfermedad puede prevenirse. Nuevos estudios deberán mostrar si somos capaces de implementar estas estrategias a fin de prevenir la epidemia global de diabetes.

Dra. Karin Kopitowski [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva Hospital Italiano de Buenos Aires.]

Bibliografía:

- 1) King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
- 2) Tuomilehto J, Linsstrom J, Eriksson J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Eng J Med* 2001; 344:1343-1350.
- 3) Manson JR, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338:774-778.
- 4) Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risks factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961-969.
- 5) Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, et al. Risk factors for type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988; 31:798-805.
- 6) Nilsson P and Berglund G. Prevention of cardiovascular disease and diabetes: lessons from Malmo Preventive Project. *J Intern Med* 2000; 248:455-462.
- 7) Eriksson KP and Lingarde E. Prevention of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34:891-898.
- 8) Eriksson KP and Lingarde E. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; 41:1010-1016.
- 9) Pan XR, Li GW, Hu YH, 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; 20:537-544.
- 10) King H and Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes reporting Group. *Diabetes Care* 1993; 16:157-177.
- 11) Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al. STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary data. Study to Prevent Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21:1720-1725.
- 12) Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
- 13) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE & Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000; 321:405-412.
- 14) Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937-942.
- 15) Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR & Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *British Medical Journal* 1998; 316: 823-828.
- 16) Fontbonne A, Thibault N, Eschwege E & Ducimetiere P. Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1992; 35:464-468.
- 17) Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Eng J Med* 2002; 346:393-406.
- 18) Dilys JF, Norrie J, Naveed S, et al. Pravastatin and the development of Diabetes Mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103:357-362.
- 19) Chiasson JL, Josse R, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
- 20) Stern MP, Williams K, and Haffner SM Identification of Persons at High Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: Do We Need the Oral Glucose Tolerance Test? *Ann Intern Med* 2002; 136:575-581.
- 21) Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, et al. Treatment of obesity by very low caloric diet, behaviour therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989; Suppl 2: 39-46.