

la familia como agente de salud



DOCUMENTACIÓN • Nº 40

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

1 de febrero 2013

Soriguer F, et al. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc). 2012

la familia como agente de salud

Índice

1. Introducción.
2. Factores de riesgo de la diabetes millitus tipo 2.
3. Problemas asociados a la prevención primaria de la diabetes.
4. Reversión de la diabetes millitus tipo 2 de inicio.
5. Estrategias para la prevención de la diabetes millitus tipo 2.
6. Inhibidores de la alfa-glucosidasa.
7. Metformina.
8. Glitazonas.
9. Glinidas.
10. Otros estudios.
11. Estatinas.
12. Resultados de los estudios de prevención de la diabetes tipo 2.
13. Identificación de la diabetes millitus tipo 2.
14. Prevención primaria de la diabetes miliitus tipo 2 en la población.
15. Conclusiones.
16. Financiación.
17. Conflicto de intereses.
18. Agradecimientos.

la familia como agente de salud

1. Introducción

La incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumentan de manera ininterrumpida. Este incremento está estrechamente asociado con importantes cambios en los estilos de vida, en el estatus socioeconómico de las poblaciones y en el marco de las relaciones de producción.

Tres estudios de incidencia realizados en el País Vasco, Asturias y Málaga sugieren que la incidencia de DM2 tras 6 años de seguimiento puede estar entre el 9 y el 19/1.000¹. El estudio di@bet.es recientemente publicado muestra que la prevalencia de DM2 en España es del 13,8%²

La atención de tan gran número de personas y sus complicaciones ha convertido este incremento de prevalencia de DM2 en un importante problema de salud pública en países industrializados o en vías de industrialización.

En estudios como el UKPDS se ha demostrado que si bien es posible reducir las complicaciones macro vasculares y micro vasculares asociadas a la DM2, el comienzo tardío del tratamiento, incluso si es intensivo, casi siempre termina con un empeoramiento del control. Parece razonable intentar una intervención más precoz, destinada a evitar o retrasar la aparición de la enfermedad para demorar lo más posible las complicaciones crónicas de esta. Dicha intervención permitiría detectar e incidir sobre otros factores de riesgo vasculares frecuentemente asociados a la DM2 del adulto.

2. Factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2

La explosión de prevalencia e incidencia de DM2 se comprende mejor desde la perspectiva de la medicina evolutiva, de la interacción entre genes y medioambiente, en el contexto de la hipótesis de Neel del thrifty genotype. Sin embargo, aunque en los últimos años se han encontrado numerosos genes relacionados con el riesgo de DM2, la contribución a la explicación genética de todos ellos es demasiado baja. La posibilidad de actuar sobre el genoma queda aún lejos de la realidad. Por ello, la atención se ha dirigido a aquellos factores ambientales o preclínicos cuya asociación con el riesgo de DM2 están bien establecidos.

Numerosos estudios han confirmado que la obesidad asociada y los estados pre diabéticos como la glucemia basal alterada (GBA) o la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) son dos de los más importantes factores de riesgo de DM2. En el estudio Pizarra³, en un modelo conjunto

¹ Valdes S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. Med Clin (Barc). 2007;129:352-5

² Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55

³ Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2

la familia como agente de salud

ajustado por edad y sexo, la obesidad (odds ratio [OR] 6,19; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 2,50-15,28) tuvo incluso un poder predictivo a los seis años de seguimiento mayor que la TAG (OR 4,69; IC 95% 2,45-8,96). El sedentarismo, los hábitos alimentarios, varios micronutrientes y diferentes alimentos, la diabetes gestacional, el peso al nacer en relación con la edad gestacional y la lactancia materna son otros factores que se han asociado con el riesgo de diabetes⁴. Conocer los factores de riesgo de DM2, especialmente los modificables, es muy importante para el diseño de las estrategias de prevención primaria de DM2.

3. Problemas asociados a la prevención primaria de la diabetes mellitus tipo 2.

Por prevención primaria se entiende la prevención de una enfermedad actuando sobre factores de riesgo de esta enfermedad modificables en la población. Los programas pueden estar dirigidos a individuos de alto riesgo previamente seleccionados, a comunidades o poblaciones con alto riesgo o a la población general a través de políticas de salud públicas.

En el momento actual, las medidas de prevención sobre la población general no son muy distintas a aquellas destinadas a la prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y coronarias. El problema de las intervenciones sobre la población general es que solo pueden ser inespecíficas por su alto coste y por el peligro de una medicalización innecesaria y potencialmente iatrogénica de una parte importante de la población. Por ello, la mayoría de los estudios de prevención se han diseñado sobre grupos de riesgo. Estos grupos han sido identificados por criterios clínicos, genéticos, por su patrón de resistencia a la insulina (RI) o mediante la identificación de un fenotipo pre diabético tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG). El problema es que estos criterios de 'prediabetes' no están lo suficientemente establecidos. La propia SOG tiene una alta variabilidad intraindividuo de manera que puede identificar a falsos positivos que serían incluidos en el grupo de riesgo, además de su coste económico, pero sobre todo por su dificultad de generalizar la prueba a toda la población. Por otro lado, al igual que ocurre con la RI, no necesariamente la TAG progresará a DM2. De hecho, la incidencia acumulada de DM2 en esta supuesta fase 'pre diabética', tras seguimientos de 8-10 años en distintos estudios prospectivos, es muy variable⁵.

Finalmente, el diseño y la evaluación de estudios de intervención en los cambios de estilos de vida es realmente difícil, pues se trabaja sobre poblaciones que disponen ya, generalmente, de una información sobre prevención de hábitos de riesgo y en las que los controles también modifican sus hábitos al mismo tiempo que los casos, lo que puede enmascarar los resultados positivos de un estudio de intervención.

4. Reversión de la diabetes mellitus tipo 2 de inicio

diabetes in southern Spain (Pizarra Study). Eur J Clin Invest. 2008;38:126–33.

⁴ Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. Diabetes Care. 2003;26:343–8.

⁵ Warram JH, Sigal RJ, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS. Natural history of impaired glucose tolerance: follow-up at Joslin Clinic. Diabet Med. 1996;13(9 Suppl 6):S40–5

la familia como agente de salud

El tratamiento de la DM2 suele establecerse comenzando por los cambios en hábitos de vida (dieta, pérdida de peso y ejercicio) y la monoterapia con metformina. Cuando el control no es satisfactorio, se opta por la poli terapia y, finalmente, la insulinización. No obstante, las evidencias sobre el efecto deletéreo de, incluso, modestas hiperglucemias, han llevado a la idea de que un tratamiento precoz e intensivo de la DM2 podría evitar el deterioro irreversible de la célula β . Sin embargo, hasta ahora se le ha prestado muy poca atención a evaluar la posibilidad de revertir precozmente la DM2 una vez diagnosticada. La DM2, cuando es diagnosticada, generalmente lleva ya mucho tiempo de evolución, años en ocasiones, en una fase preclínica o de 'prediabetes'. La drástica reducción de peso tras la cirugía bariátrica ha demostrado suficientemente que en muchas ocasiones incluso los sujetos con DM2 pueden llegar a suspender la medicación e incluso a normalizar la SOG. Por otro lado, existe una fuerte evidencia clínica y experimental que soporta la hipótesis de la glucotoxicidad: el efecto deletéreo de valores elevados de glucemia sobre la viabilidad de la célula β , existiendo un consenso sobre la importancia de la funcionalidad de la célula en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, de manera que la aparición de la DM2 se produciría cuando la célula β es ya incapaz de satisfacer la demanda de insulina en el contexto de un patrón de RI.

5. Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus tipo 2

Los estudios de prevención de DM2 con cambios en los estilos de vida comenzaron hace más de 30 años y se han realizado tanto en países asiáticos (China y Japón), como europeos y americanos (tabla 1). Todos ellos han sido realizados sobre población mayor de 40 años, la mayoría sobre varones y mujeres con riesgo elevado de padecer DM2, especialmente sobre personas con TAG. El índice de masa corporal (IMC) para la inclusión en los estudios ha sido variable, ya que unos han incluido a personas obesas y en otros el IMC medio ha estado por debajo de 25 kg/m². Por otro lado, los programas de intervención, los años de seguimiento y el número de sujetos incluidos han sido distintos. Es interesante señalar que, si bien la mayoría de los estudios han conseguido reducir la incidencia de DM2, algunos lo han hecho de manera modesta y otros no lo han conseguido. Sin embargo, globalmente considerados, los resultados de los meta análisis realizados permiten afirmar que los cambios en los estilos de vida basados en una dieta saludable y en el aumento de la actividad física son capaces de reducir la incidencia de DM2 alrededor del 50% comparada con la del grupo control⁶⁷.

El Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)⁸ fue uno de los primeros estudios realizados con grupo control. Un total de 522 sujetos con TAG fueron asignados bien como grupo control, bien como grupo de intervención. Para cada participante del grupo de intervención se diseñaron tres objetivos relacionados con la pérdida de peso, la dieta y el ejercicio. Aproximadamen-

⁶Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:317–26.

⁷Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. 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

⁸Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–50

la familia como agente de salud

te el 86% de los sujetos consiguieron los objetivos de ejercicio, pero solo el 43% los objetivos de reducción de peso. Después de una media de 3,2 años de seguimiento, la incidencia de DM2 en el grupo de intervención se redujo en un 58%. El estudio proporcionó una sólida evidencia de que es posible prevenir la DM2 con cambios de los estilos de vida.

El Diabetes Prevention Program (DPP), en EE.UU.⁹, es un gran estudio multicéntrico y multitécnico, aleatorizado, realizado sobre 3.224 sujetos con TAG, asignados aleatoriamente a un grupo control o a otro de intervención con cambios de los estilos de vida. Los sujetos fueron más jóvenes y con menor IMC que en el DPS. Los objetivos asignados a cada sujeto del grupo de intervención no fueron muy diferentes a los del DPS. A los 2,8 años, la reducción del riesgo en el grupo con cambios en los estilos de vida fue del 58%(incidencia absoluta de 4,8%) y de 31% en el grupo con metformina (incidencia absoluta 7,8%), comparados con el grupo control (incidencia absoluta 11%). En el grupo de tratamiento solo el 50% de los sujetos alcanzaron los objetivos de reducción del 7% del peso corporal y solo el 25% los de ejercicio físico, lo que hace suponer que los resultados podrían haber sido mejores de haberse conseguido estos objetivos.

Tabla 1
Estudios basados en programas de cambio en el estilo de vida (sin medicamentos)

Estudio	N	Años	Edad media, años	IMC, kg/m ² (peso, kg)	Intervención	Reducción incidencia
Malmöhus, Suecia, 1980 ⁴⁵	267 ^a	10	54,1	(76)	D y E	59%
Da Quin, China, 1998 ⁴⁶	577	6	42	25,6	D, E o ambos	31%/46%/42 ^c
Malmö, Suecia, 1998 ⁴⁷	181 ^a	6	48	26	D y E	37%
DPS, Finlandia, 2001 ⁸	522	3,2	55	31	D y E	58%
DPP, EE.UU., 2001 ⁹	3.224	2,8	51	34	D y E	58%
Nueva Zelanda ⁴⁸	200 ^b	5	52	29	D	No beneficios ^c
FHS, 2003 ⁴⁹	188	6	50	(87,1)	D y E	No beneficios ^c
Japanese Prevention Trial, Kosaka M et al., 2005 ¹¹	356 ^a	4	40-50	23,8	D y E	67,4
IDPP, India, 2006 ¹⁰	531	3	45,9	25,8	D, E y MET	28% (MET: 26,4)
Lindahl B et al., Suecia, 2009 ⁵⁰	168	1 (5)	52	30	D y E	70% (1 año)
SLIM, Holanda, 2008 ⁵¹	147	3	54		D y E	58%
EDIPS, EE.UU., 2009 ¹²	102	3,1	56/32	34,1	D y E	55%

D: dieta; DPP: Diabetes Prevention Program; DPS: Diabetes Prevention Study; E: ejercicio; EDIP: European Diabetes Prevention; FHS: Fasting Hyperglycaemia Study; IDPP: Indian Diabetes Prevention Programme; IMC: índice de masa corporal; MET: metformina; SLIM: The Study of Life Intervention and Impaired Glucose Tolerance Maastricht.

^a Solo varones.

^b Solo mujeres.

^c No reducción de peso.

El Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)¹⁰ se llevó a cabo sobre 531 participantes con TAG y un IMC de 25,8 kg/m². La incidencia de DM2 en el grupo control en el seguimiento fue muy alta (55% a los 3 años) y la intensidad en los cambios de estilos de vida fue menor que en el DPP y DPS. El grupo con cambios de estilos de vida redujo la incidencia de DM2 en un 28,5% sin que la adición de metformina supusiera un beneficio adicional en la reducción del riesgo.

⁹ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.

¹⁰ Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay 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;49:289-97.

la familia como agente de salud

El Japanese Prevention Trial¹¹ incluyó varones con un IMC medio de 23-24 kg/m². A los cuatro años la reducción del riesgo en el grupo de intervención con cambios en los estilos de vida fue del 67,4%.

El European Diabetes Prevention Study (EDIPS)¹² extiende la experiencia y los protocolos del DPS a diferentes poblaciones y países de Europa: Reino Unido (Newcastle), Finlandia, Holanda (Maastricht) e Italia (Cerdeña). En la rama de Newcastle (EDIPS Newcastle), el estudio sobre 102 sujetos con TAG (51 en el grupo de intervención y 51 como grupo control) consiguió una reducción del riesgo de DM2 a los 3,5 años del 55%.

La dificultad de la población para cambiar los hábitos y los crecientes conocimientos sobre la fisiopatología de la DM2 han estimulado la puesta en marcha de numerosos estudios dirigidos a la prevención primaria de la DM2 con fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de la DM2 (tabla 2), pero también con otros relacionados con la prevención de factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipidemia o el síndrome metabólico (SM) (tabla 3).

De la revisión individualizada de los estudios realizados, así como de las conclusiones de los meta análisis, se puede concluir que la intervención farmacológica, en general, es capaz de reproducir la incidencia de DM2⁷. Sin embargo, no todos los estudios han conseguido reducir el riesgo de DM2 mediante la intervención farmacológica.

6. Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Los sujetos con TAG incluidos en el STOP-NIDDM consiguieron con un inhibidor de la alfa-glucosidasa (acarbose) una reducción del riesgo relativo de DM2 del 25% tras 3,3 años de seguimiento¹³. Cerca del 25% de los sujetos interrumpieron el tratamiento debido a los efectos gastrointestinales adversos.

El efecto de los inhibidores de la alfa-glucosidasa sobre la progresión de la TAG a diabetes se ha confirmado en otros estudios, aunque no en todos¹⁴. Recientemente, un estudio con voglibose, otro inhibidor de la alfa-glucosidasa, también ha mostrado ser capaz de prevenir la incidencia de DM2¹⁵

¹¹ Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:152–62.

¹² Penn L, White M, Oldroyd J, Walker M, Alberti KG, Mathers JC. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health.* 2009;9:342.

¹³ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072–7.

¹⁴ Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4: CD005061

¹⁵ Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, doubleblind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet.*

la familia como agente de salud

Tabla 2
Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 con antidiabéticos

Estudio	N	Años	Edad, años	Fármaco	Reducción incidencia
Malmöhus, Suecia, 1980 ⁴⁵	267	10	54,1	Tolbutamida	0,29
Whitehall, 1980 ⁵²	200	5	56	Fenformina	No beneficios
DPP, EE.UU., 2001 ¹⁶	3.234	2,8	51	Metformina	0,31
STOP-NIDDM, 2002 ¹³	1.429	3,3	55	Acarbosa	0,25
TRIPOD, EE.UU., 2002 ¹⁸	266		34	Troglitazona	0,5
FHS, 2003 ⁵³	188	6	50	Glicazida	No beneficios
EDIT, UK, 2003 ⁴⁹	631	6	52	Metformina, acarbosa	Reducción
Durbin, 2004 ⁵⁴	172	2		Rosiglitazona/pioglitazona	0,889
DPP EE.UU., 2005 ⁵⁵	1.854	1	51	Troglitazona	0,31
IDPP, 2006 ¹⁷	531	3	49,5	Metformina	0,27
DREAM, 2006 ¹⁹	5.269	3	54,6	Rosiglitazona/ramipril	0,62
IDPP-2, India, 2009 ¹⁷	407	3	45,9	Pioglitazona	No beneficios (estilos de vida)
Voglibose Study, Japón, 2009 ¹⁵	1.780	≥3	55	Voglibose	0,447
NAVIGATOR, 2010 ^{20,21}	9.306			Nateglinida (valsartán)	No efecto
ACT NOW ⁵⁶	602			Pioglitazona	No concluido
ORIGEN ⁵⁷				Glargina/w-3	No concluido

ACT NOW: Acts Now for the prevention of diabetes; DPP: Diabetes Prevention Program; DREAM: Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication; EDIT: Early Diabetes Intervention Trial; FHS: Fasting Hyperglycaemia Study; IDPP: Indian Diabetes Prevention Programme; NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research; ORIGEN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; STOP-NIDDM: Study TO Prevent Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus; TRIPOD: Troglitazone in Prevention of Diabetes.

Tabla 3
Intervención farmacológica (hipotensores, adelgazantes, hipolipemiantes o plantas medicinales)

Estudio	N	Fármaco	Reducción de la incidencia
HOPE, 2001 ²³	5.720	Ramipril	34%
CAPPP, 1999 ²⁴	10.985	Captopril	6,6 frente a 7,2% (p < 0,005)
LIFE, 2002 ²⁵	9.010	Losartán	25%
CHARM, 2006 ²⁶		Candesartán	
SCOPE, 2003 ²⁷	4.964	Candesartán	Reducción de riesgo
VALJE, 2004 ²⁸	9.995	Valsartán	Reducción de riesgo
WOSCOPS, 2001 ²⁹	5.974	Pravastatina	30%
ASCOT-LLA, 2005 ³⁰	10.305	Atorvastatina	> 15%
BIP, 2004 ³¹	303	Bezafibrato	30%
DREAM, 2006 ¹⁹	5.269	Ramipril/roglitazona	No efecto
XENDOS, 2004 ²²	3.305	Xenical	37%
NAVIGATOR, 2010 ²¹	9.303	Valsartán	14%
JinQi-Jiangtang Study, 2010 ³²	400	JinQi-Jiangtang	En curso

ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention trial; CAPPP: The Captopril prevention project; CHARM: Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity; DREAM: Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication; HOPE: The heart outcome prevention evaluation; LIFE: Losartan Intervention For the Endpoint study; NAVIGATOR: Nateglinide and Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research; SCOPE: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; VALUE: The Valsartan Antihypertensive Long-term Use; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; XENDOS: Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects.

7. Metformina

El DPP es uno de los mayores estudios llevados a cabo con metformina. El estudio se hizo contra placebo e incluyó un brazo con cambios de estilos de vida. Hubo una reducción del 31% del riesgo de DM2 tras tres años de tratamiento con metformina comparada con el placebo, y en la reducción del SM en un 17¹⁶. Este efecto fue superior en los sujetos con mayor IMC. El

2009;373:1607–14.

¹⁶ Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.

la familia como agente de salud

brazo de cambios de estilos de vida fue más eficaz que el de la metformina. Se han encontrado resultados similares en el IDPP con metformina a pesar de que la población seleccionada era más delgada y las dosis de metformina eran menores, sin que hubiera diferencias entre el brazo de tratamiento con metformina y aquel con cambios de estilos de vida¹⁷

8. Glitazonas

En el DPP¹⁶ una de las ramas del estudio fue con troglitazona. El estudio tuvo que ser interrumpido a los 0,9 años por signos de hepatotoxicidad, si bien en este tiempo se observó una reducción de la incidencia de diabetes en la rama con troglitazona. Su efecto se comprobó también en el estudio TRIPOD, en mujeres que previamente habían tenido diabetes gestacional¹⁸.

El estudio DREAM evalúa el efecto de ramipril y de rosiglitazona en 5.269 participantes con GBA o TAG. Los sujetos tratados con rosiglitazona consiguieron reducir el riesgo un 62%. Este es uno de los estudios con mayor reducción de incidencia de DM2. Sin embargo, se observó incremento de peso, mayor tendencia a eventos cardiovasculares y un significativo aumento de insuficiencia cardíaca en la rama de rosiglitazona frente a placebo¹⁹. Finalmente, el estudio IDPP-2 no mostró efectos significativos de la pioglitazona sobre la intervención con cambios en los estilos de vida¹⁹.

9. Glinidas

Recientemente publicado, el estudio NAVIGATOR^{20 21} es un gran estudio diseñado con el objetivo de evaluar el efecto de nateglinida (un secretagogo de acción rápida) en la reducción del riesgo de DM2. Seleccionaron 9.306 sujetos por tener más de 50 años y algún factor de riesgo cardiovascular o ser mayores de 55 años si tenían ya alguna ECV. Los sujetos debían tener además TAG o GBA (> 95 mg/dl y < 126 mg/dl). El grupo de tratamiento recibió de manera aleatoria 60 mg de nateglinida tres veces al día o placebo. Los sujetos se incluyeron en un programa de cambios de estilos de vida con el objetivo de reducir un 5% su peso. La media de se-

¹⁷ Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Kumar CK, Seeli AC, et al. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia*. 2009;52:1019–26.

¹⁸ Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796–803

¹⁹ Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. 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.

²⁰ Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1463–76.

²¹ McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477–90.

la familia como agente de salud

guimiento ha sido de cinco años. Ni la incidencia de DM2 ni la morbilidad de eventos cardiovasculares ha sido significativamente distinta entre el grupo control y el grupo de tratamiento.

10. Otros estudios

En el estudio XENDOS²² se incluyeron 3.305 personas con IMC > 30 kg/m², de los cuales el 25% tuvieron TAG. Tras cuatro años de seguimiento, el grupo con orlistat redujo la incidencia de DM2 en un 37% respecto al grupo control. Sin embargo, la tasa de adherencia, debido a las complicaciones gastrointestinales, fue solo del 52%. Otros fármacos, como sibutramina y rimonomant, utilizados en el tratamiento de la obesidad y de los que había comenzado a evaluarse su efectividad para prevenir la DM2, han sido retirados del mercado.

En otros estudios, en general con un gran número de sujetos, realizados con diferentes fármacos, la reducción del riesgo de DM2 no ha sido el objetivo primario. Es el caso, por ejemplo, de los estudios HOPE con ramipril²³, CAPPP con captopril²⁴, LIFE con losartán²⁵, CHARM²⁶ y SCOPE²⁷ con condesartán, VALUE con valsartán²⁸, West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)^{8 29} y ASCOT-LLA³⁰ con pravastatina y atorvastatina, respectivamente, BIT³¹ con bezafibrato y JinQi-Jiangtang Study con hierbas medicinales chinas³².

Los estudios de intervención con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) muestran una reducción del

²² Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in 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.

²³ Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbittel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286:1882–5.

²⁴ Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611–6

²⁵ Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879–86.

²⁶ Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759–66.

²⁷ Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875–86.

²⁸ Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, Hua TA, Julius S, Weber MA, et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. *Blood Press*. 2008;17:170–7.

²⁹ Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, 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;103:357–62.

³⁰ Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care*. 2005;28:1151–7.

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 Cao H, Ren M, Guo L, Shang H, Zhang J, Song Y, et al. JinQi-Jiangtang tablet, a Chinese patent medicine, for pre-diabetes: a randomized controlled trial. *Trials*. 2010;11:27.

la familia como agente de salud

riesgo medio del 25%^{33 34}. En el último de ellos publicado, el NAVIGATOR ²¹, la intervención con valsartán en sujetos con TAG durante cinco años consigue una reducción de riesgo del 14% de DM2 sin modificar la tasa de eventos cardiovasculares. En este estudio, los sujetos con TAG fueron asignados a tratamiento con nateglinida, valsartán, una combinación de ambos o placebo. Los resultados de la posible interacción entre valsartán y nateglinida aún no han sido publicados.

11. Estatinas

Las estatinas reducen el riesgo cardiovascular, pero su relación con el desarrollo de DM2 es controvertida. El WOSCOPS fue el primer estudio que evaluó el efecto de las estatinas sobre el riesgo de DM2. Pravastatina a dosis de 40 mg se asoció con una reducción del riesgo de DM2 del 30%, pero el límite superior del IC fue de 0,99 y, por otro lado, los criterios que se utilizaron para la definición de diabetes no estuvieron suficientemente estandarizados ²⁹.

En un estudio reciente, el tratamiento con rosuvastatina se asoció con un ligero incremento del número de personas con diabetes diagnosticadas por los médicos, sin incremento de los valores de glucemia (riesgo relativo = 1,25; IC 95% 1,05-1,49)³⁵.

En un reciente metaanálisis³⁶ que incluye seis estudios seleccionados por ser aleatorizados con placebo y que han proporcionado datos sobre la incidencia de DM2 durante el seguimiento, la conclusión a la que llegan los autores es que no hay evidencias de que el tratamiento con estatinas proteja del riesgo de aparición de DM2 y que incluso en algunos casos se ha observado un pequeño, pero significativo, aumento del riesgo.

12. Resultados de los estudios de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 con fármacos frente a estudios de cambio en los estilos de vida.

En general, tanto los estudios de intervención con cambios de los estilos de vida como los de intervención farmacológica han demostrado suficientemente que la incidencia de DM2 puede reducirse. No obstante, es importante señalar que el efecto preventivo de la intervención farmacológica desaparece cuando la medicación deja de tomarse, cosa que no ocurre en los estudios basados en cambios en los estilos de vida, cuyos efectos persisten tras abandonar el programa de intervención³⁷. Por otro lado, los estudios de intervención farmacológica presen-

³³ Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058–68.

³⁴ Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355:1551–62.

³⁵ Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al.; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195–207.

³⁶ Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:1924–9.

³⁷ Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the

la familia como agente de salud

tan efectos adversos que, aunque moderados en todos los estudios, son superiores a los del grupo control, una cuestión esencial para la adherencia al tratamiento a largo plazo⁷. Es posible que en el futuro los estudios de farmacogenética consigan mejorar los resultados de los estudios de intervención farmacológica.

13. Identificación del riesgo de diabetes mellitus tipo 2

Si la DM2 puede ser prevenida, parece necesario desarrollar estrategias para poder identificar a los sujetos con más riesgo con el fin de hacer más eficientes los programas de prevención. Tres grupos de sujetos pueden ser identificados: 1) personas con ECV; 2) personas con anomalías metabólicas previas y 3) población general.

1. Las personas con ECV tienen una elevada prevalencia de DM2 y de estados pre diabéticos, siendo considerada la DM2 una forma de equivalente coronario. Diferentes estudios sugieren la conveniencia de hacer un test de cribado de diabetes a todos los sujetos con una ECV para identificar a los sujetos susceptibles de ser incluidos en un programa de prevención. Por otro lado, es importante señalar que las medidas de intervención y los cambios de estilo de vida diseñados para la prevención de la DM2 no son muy distintos a los de prevención secundaria de complicaciones y recaídas de la ECV.

2. Las personas con anomalías metabólicas previas, como obesidad, HTA, hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de DM2, tienen un mayor riesgo de padecer DM2 y serían susceptibles de seguir las recomendaciones que han demostrado ser capaces de prevenir el riesgo de DM2.

3. Los cribados dirigidos a la población general plantean otros problemas. En el momento actual el patrón oro del cribado de prediabetes es la SOG. El procedimiento es sencillo y los criterios están bien sistematizados por los consensos internacionales, pero su aplicación a la población general es poco realista. Es posible que la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) pueda sustituir con ventaja a la SOG en el cribado poblacional de personas con riesgo de DM2. Se han propuesto numerosas estrategias, muchas de ellas basadas en las medidas antropométricas, antecedentes familiares y marcadores metabólicos de riesgo. Algunos de ellos son los de la American Risk Tool, la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Risk Score, o el basado en el STOP-NIDDM study³⁸. Probablemente, el más generalizado y evaluado en este momento sea el Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)³⁸, que ha sido validado en otros países. En el estudio Pizarra, un estudio de cohortes realizado en el sur de España en el que se conoce la prevalencia e incidencia de DM²³, el FINDRISK ha demostra-

incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673–9.

³⁸ Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*. 2009;41:86–97.

la familia como agente de salud

do su utilidad tanto para la predicción de DM2 desconocida (área bajo la curva ROC [ROCAUC] = 0,74), como para predecir la incidencia de DM2 (ROCAUC = 0,75) (fig. 1)³⁹.

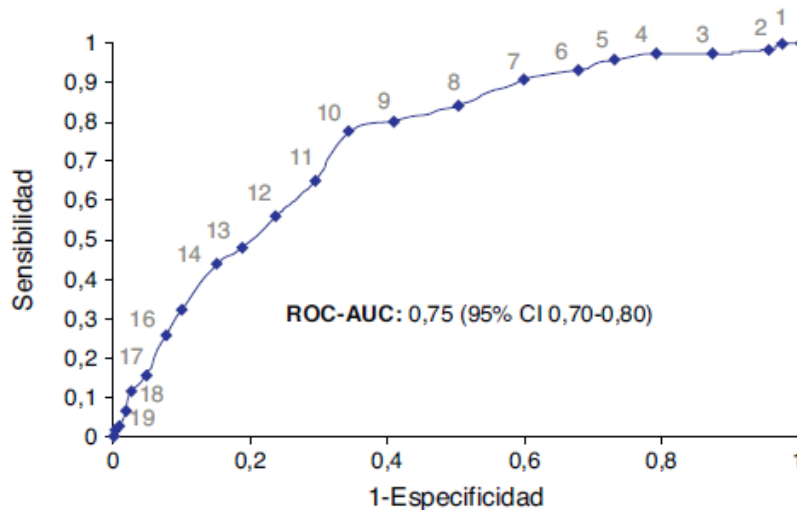


Figura 1. Curva ROC para el FINDRISC en la predicción de la incidencia de diabetes tipo 2. Área bajo la curva ROC (ROC-AUC) 0,75 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,70-0,80). Se detectaron 77 casos entre 714 personas (segunda fase del estudio). Fuente: Soriguer F et al.³⁹.

14. Prevención primaria de diabetes mellitus tipo 2 en la población general

Los estudios revisados muestran que la DM2 puede ser prevenida. Pero la cuestión es: ¿es posible trasladar la experiencia de los ensayos clínicos de intervención a la vida real? Las dificultades de este empeño han sido motivo de debate⁴⁰, estando en este momento planteadas diferentes estrategias.

Hay 3 opciones posibles, algunas de las cuales están siendo validadas en diferentes estudios:

³⁹ Soriguer F, Valde´s S, Tapia MJ, Esteve I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validación del FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) para la predicción del riesgo de diabetes tipo 2 en una población del sur de España. Estudio Pizarra. Med Clin (Barc). 2012;138:371-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.05.025>.

⁴⁰ Costa B. Efectividad en la prevención de la diabetes tipo 2. Un aterrizaje forzoso en la realidad. Med Clin (Barc). 2008;130:295-7.

la familia como agente de salud

1. La aplicación de la experiencia de los ensayos clínicos a los sistemas de atención primaria, médicos generales y de familia, a través de la implementación en la práctica clínica diaria de programas y estrategias motivacionales y educativas dirigidas a cambiar los estilos de vida no saludables. Los estudios demuestran que la experiencia de los grandes ensayos clínicos, como el DPP y el DPS, pueden ser trasladados a la práctica clínica, pero la mayoría de las experiencias han sido realizadas sobre series más pequeñas, generalmente con menor tiempo de seguimiento y sin que la experiencia se haya generalizado. Sin embargo, es imprescindible para cualquier política de prevención poblacional que los sistemas de atención primaria incorporen programas de prevención de DM2. Una dificultad probable es que los grandes estudios emplean estrategias que encierran una disciplina y organización alejadas de la vida real.

2. El desarrollo de programas nacionales de detección de personas con alto riesgo de DM y el posterior diseño de programas de intervención. Un estudio basado en el seguimiento de la cohorte del EPIC-Norfolk, donde investigan el impacto de cinco recomendaciones de salud, ha mostrado que programas dirigidos a una gran población pueden reducir la incidencia de DM2 hasta en un 20%⁴¹. En el momento actual, al menos dos proyectos están intentando demostrar que es un objetivo posible: el National type 2 diabetes prevention programme in Finland (FIN-D2D), iniciado ya hace varios años, y el 'Physical Activity and Nutritional Intervention' (DE-PLAN), más reciente y en marcha ya en 15 países europeos⁴². El proyecto DE-PLAN es la consecuencia de un elevado consenso en la Unión Europea sobre la necesidad de poner en marcha a nivel europeo programas de prevención de DM2. El proyecto está basado en los resultados del Finnish DPS y en las experiencias de implementación de Finlandia y Alemania ⁴¹. Los objetivos del programa son el desarrollo y la evaluación de modelos de detección de grupos de riesgo y de intervención de DM2 en toda la comunidad. En nuestro país, algunos grupos están colaborando ya desde hace años en este proyecto europeo⁴³. El diseño de estrategias nacionales comunes para patologías altamente prevalentes susceptibles de ser prevenidas con medidas similares. La prevención de la DM2 es un objetivo de las políticas de salud de todos los Estados. Sin embargo, su implementación está lejos de ser una realidad. En todo caso, el abordaje de prevención no discriminado a nivel de toda la población es compatible con los empeños de prevención de otras enfermedades prevalentes como la obesidad y la enfermedad arteriosclerótica, puesto que los cambios en los hábitos alimentarios y de ejercicio que se proponen son superponibles a todos los programas. Una extensa revisión sobre las guías europeas en el diseño de estrategias para la prevención de la DM2 acaba de ser publicada⁴⁴. En España, la estrategia NAOS es uno de estos empeños. Los resultados de esta estrategia en la prevención de la DM2 no han sido evaluados.

⁴¹ Simmons RK, Harding AH, Jakes RW, Welch A, Wareham NJ, Griffin SJ. How much might achievement of diabetes prevention behaviour goals reduce the incidence of diabetes if implemented at the population level. *Diabetologia*. 2006;49:905–11.

⁴² Schwarz PE, Lindstrom J, Kissimova-Scarbeck K, Szybinski Z, Barengo NC, Peltonen M, et al. The European perspective of type 2 diabetes prevention: diabetes in Europe—prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116:167–72.

⁴³ Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Pinol JL, Cos X, Sole C, et al. The DE-PLAN-CAT Research Group. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia*. 2012;55:1319–28

⁴⁴ Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42 Suppl 1:S3–6.

la familia como agente de salud

15. Conclusiones

La prevalencia de DM2 se ha incrementado en los últimos tiempos de manera muy importante en todo el mundo. Diferentes estudios prospectivos, como el UKPDS, han mostrado que es posible reducir los valores de HbA1c solo a corto plazo y a medio plazo prevenir parcialmente las complicaciones asociadas a la DM2. En España, la prevalencia de DM2 es del 13,8%. Además del coste intangible en calidad de vida, la atención a las personas con DM2 es una parte muy importante del presupuesto de los sistemas sanitarios. En los últimos años se ha producido una gran afluencia de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes que, aunque aportan algunas novedades, están aún muy lejos de ser la solución. El futuro está en la prevención. La DM2 es una enfermedad prevenible. Numerosos estudios así lo demuestran. En esta revisión se presentan las evidencias científicas disponibles sobre la prevención de la DM2 con cambios en los estilos de vida y con fármacos. El análisis conjunto de todos ellos muestra que es posible prevenir la DM2 hasta en un 50%. Esta evidencia plantea a los sistemas sanitarios un reto formidable. ¿A quién deben ir dirigidos los programas de prevención?, ¿a toda la población?, ¿ha grupos de alto riesgo?, ¿cuáles son las herramientas más adecuadas para seleccionar los grupos de riesgo?, ¿es posible trasladar la experiencia de los estudios de intervención controlados a la práctica clínica? Diferentes estudios, algunos de ellos españoles, otros aún en marcha, muestran que sí, que es posible prevenir la DM2 en atención primaria. La DM2 y la obesidad aparecen con su genio epidemiológico actual en un contexto histórico determinado, el del modelo de desarrollo capitalista e industrial del siglo XX. Son, pues, enfermedades históricas y no solo biológicas, y es desde esta doble perspectiva desde donde se deben diseñar las estrategias nacionales de prevención de la DM2.

16. Financiación

Este estudio se ha llevado a cabo con financiación de la Fundación Progreso y Salud 0188/208; de la Consejería de Innovación P09-CTS-5125, y del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación): FIS PI08-1592.

17. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

la familia como agente de salud

18. Agradecimientos

A María José Leña y Nuria Porras, Diplomadas en Nutrición, Araceli Chicano y Fuensanta Lima-Rubio, Diplomadas en Enfermería, Sergio Valdés, Stella González y María Sierra Corpas, Doctores en Medicina, endocrinólogos.