

Prevención o retraso de la Diabetes tipo 2

Prevention or delay of Diabetes type 2

CARLOS OLIMPO MENDIVIL, IVÁN DARÍO SIERRA, • BOGOTÁ, D.C.
JUAN BERNARDO PINZÓN • BUCARAMANGA

Resumen

La incidencia de Diabetes tipo 2 (DM2) viene aumentando a un ritmo vertiginoso, constituyendo una auténtica epidemia especialmente en población joven y en países en vía de desarrollo. Sin embargo la historia natural de la progresión a DM2 puede ser modificada mediante diferentes intervenciones, siempre y cuando se apliquen masivamente métodos de tamizaje poblacional que permitan detectar las personas con mas riesgo de desarrollar DM2.

En el presente artículo se revisan los tres principales estudios de prevención de DM2 con intervención no farmacológica: El estudio de DaQing, el estudio Finlandés de Prevención de Diabetes y el Diabetes Prevention Program. Asimismo se revisan los estudios que hasta la fecha han valorado el impacto en prevención de DM2 de la intervención farmacológica con anti diabéticos orales, fármacos antiobesidad, antihipertensivos y estatinas en individuos en alto riesgo. Por último se proponen una serie de pautas sobre detección de individuos en riesgo y prevención de DM2 en la práctica clínica. (*Acta Med Colomb 2003; 28:190-199*)

Palabras clave: *Diabetes Mellitus tipo 2, prevención, estilo de vida, síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina.*

Abstract

The incidence of Diabetes Mellitus type 2 (T2D) is dramatically increasing worldwide, approaching epidemic proportions especially among young people in the developing countries. Provided screening strategies are applied, the natural history of T2D can be modified at population level using different intervention modalities, to detect those at risk.

In this paper we review the three major T2D prevention studies with no pharmacological intervention as follows: the DaQing-IGT study, the Finnish Diabetes Prevention Study, and the Diabetes Prevention Program. Likewise we review the trials that have assessed the impact of pharmacologic intervention in DM2 prevention with oral anti-diabetic, anti-obesity and anti-hypertension agents as well as with statins in T2D prevention or delay in high-risk individuals. Finally, we propose a series of guidelines for the detection of high-risk patients and T2D prevention in clinical practice. (*Acta Med Colomb 2003; 28:190-199*)

Keywords: *Diabetes Mellitus type 2, prevention, lifestyle, metabolic syndrome, obesity, insuline resistance.*

Dr. Carlos Olimpo Mendivil ., Médico con entrenamiento en Lípidos y Diabetes, Candidato a especialista en estadística, Docente e investigador, División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Dr. Iván Darío Sierra ., Médico Especialista en Diabetes y Nutrición, Profesor Titular y Maestro Universitario, Coordinador División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Aterosclerosis (SILAT), Miembro Honorario Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI); Dr. Juan Bernardo Pinzón, Médico especialista en Endocrinología, Epidemiólogo Clínico, Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Este trabajo fue posible gracias al generoso apoyo de Laboratorios Pfizer Colombia.

Autor responsable para la correspondencia: Dr. Carlos Olimpo Mendivil ., Calle 83 No 78-20 Bloque Apartamento 101, Barrio Afidro. Bogotá, Colombia, Teléfonos: 3165000 Ext 15054-15118. 2236104 - 5360881, Fax: 3165000 Ext 15114

e-mail: carlosolimpohotmail.com
Recibido: 27/08/03. Aceptado: 24/11/03

Introducción

Porqué prevenir la Diabetes tipo 2?

La incidencia de Diabetes tipo 2 (DM2) viene aumentando en diversas poblaciones a un ritmo muy acelerado, constituyendo una verdadera epidemia (1). El incremento es especialmente notorio en población adolescente y en la

adultez temprana, al punto que la tradicional asociación: Diabetes tipo 1 -niños y adolescentes; Diabetes tipo 2-población adulta, ha comenzado a desdibujarse. Así, el 30% de los nuevos casos de Diabetes diagnosticados en la segunda década de la vida en EEUU corresponden a DM2; en escolares japoneses la DM2 es 7 veces más frecuente que la

Diabetes tipo 1, y tendencias similares se han reportado en población canadiense, árabes de Libia, méxico-americanos y otras minorías étnicas de EEUU (2). Las consecuencias de ésta epidemia para los sistemas de salud, la calidad de vida de la población y la productividad de los países se comenzarán a notar cuando éstos niños y jóvenes lleguen a la edad adulta y desarrollen las complicaciones crónicas de la diabetes.

La inmensa mayoría de los estudios básicos y clínicos en DM2 se han enfocado hacia la búsqueda de una cura, el desarrollo de medicamentos mas eficaces y/o la prevención de las complicaciones crónicas en los pacientes que ya tienen diabetes tipo 2.

Sin embargo para prevenir la aparición de complicaciones crónicas se requiere que el paciente alcance todas las metas del tratamiento, lo cual no es tarea fácil. En un análisis reciente del grado de control en pacientes con DM2 tratados en 2 centros de EEUU (3), se encontró que sólo el 26,7% alcanzaban la meta de Hemoglobina Glucosilada (HbA1c) < 7%; 35,5% alcanzaban la meta de colesterol LDL (cLDL) < 100 mg/dL, 25,6% alcanzaban la meta de tensión arterial < 130/80 mmHg; 45,6% recibían tratamiento antiplaquetario con aspirina y de manera global sólo el 3,2% de los pacientes alcanzaba todas las metas; y ésto en un país desarrollado y con abundantes recursos.

Estos hallazgos nos resaltan que es mucho mas deseable y seguramente costo-efectivo, prevenir la Diabetes que evitar la aparición de complicaciones cuando la Diabetes ya está presente.

Dadas las proporciones de la epidemia y la cantidad limitada de recursos para invertir en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones, resulta urgente desarrollar estrategias sencillas y costo-efectivas que permitan prevenir o retrasar la aparición de DM2, especialmente en los individuos con alto riesgo de desarrollarla.

Prevenir la DM2 en las personas en riesgo significaría una ganancia dramática en calidad de vida para esas personas y un ahorro económico inmenso para el sistema de salud.

Se puede prevenir la diabetes tipo 2?

Para que una enfermedad sea prevenible y valga la pena prevenirla debe cumplir los siguientes criterios (4):

1. Debe ser un problema importante de salud pública: La diabetes es un problema de salud pública de gran relevancia.
2. Debe conocerse bien su historia natural: La historia natural de la DM2 está parcialmente comprendida, pero lo suficiente como para identificar a las personas en riesgo de desarrollarla y detectar su aparición.
3. Debe existir una prueba para detectar los estados previos a la enfermedad: Como veremos mas adelante, la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG) es la mejor prueba para detectar los individuos en riesgo, es una prueba sencilla y relativamente económica que detecta a buena parte de las personas en estados previos a

la diabetes. Sin embargo un verdadero tamizaje de fases preclínicas que permitiera detectar individuos en riesgo de desarrollar Diabetes e Intolerancia a los Carbohidratos, no debería necesitar de las pruebas empleadas habitualmente para diagnóstico (Glucemia y PTOG). Una herramienta prometedora es el desarrollo de escalas clínicas de riesgo, las cuales una vez adaptadas y validadas en nuestro medio serían un instrumento válido, barato y expedito para detectar individuos en riesgo antes de que se desarrolle algún grado de hiperglucemia (5). De hecho recientemente se ha encontrado que niveles elevados de Proteína C Reactiva se asocian a un riesgo mayor de evolucionar de Intolerancia a Diabetes (6).

4. Deben existir métodos seguros, confiables y eficaces para prevenirla: Existe suficiente evidencia de que existen métodos seguros, confiables y eficaces para prevenir o retrasar la DM2. La revisión de esa evidencia y la evaluación de su aplicabilidad en la práctica clínica son los principales objetivos de éste artículo.

Historia Natural de la Diabetes tipo 2

Existen 4 condiciones fisiopatológicas que suelen estar presentes en la DM2, sin embargo sólo hasta hace poco se pudo determinar el orden en que se presentan.

Dichas condiciones son:

Obesidad (o sobrepeso).

Resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo.

Disfunción en la secreción de insulina por la célula beta.

Aumento en la producción hepática de glucosa.

Estudios prospectivos realizados en la comunidad indígena Pima de Estados Unidos (7), han encontrado que la secuencia se dá al parecer de la siguiente manera:

1. La persona nace con una célula beta genéticamente programada para no resistir grandes exigencias de secreción y a su vez con la predisposición a desarrollar algún grado de resistencia a la acción de la insulina.
2. Un estilo de vida inadecuado lleva al desarrollo de sobrepeso u obesidad.
3. Ese aumento en la adiposidad lleva por varios mecanismos a desarrollar resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo.
4. Al haber resistencia a la insulina, en individuos predispuestos la insulina secretada por la célula beta no es suficiente para estimular la adecuada captación de glucosa. Esto constituye un estímulo para que la célula beta tenga que secretar mas insulina.
5. Este ciclo de resistencia a la insulina - mayor secreción, se continúa durante mucho tiempo, hasta que la célula beta no resiste mas y entra en falla, esto también aparentemente en individuos predispuestos.
6. La falla secretoria inicialmente se manifiesta como perdida del primer pico secretorio de insulina, es decir, la insulinemia en ayuno es normal o incluso muchas veces incrementada, pero la insulinemia 30 minutos poscarga es muy baja. Allí es donde suelen aparecer los

estados prediabéticos (Intolerancia a los Hidratos de Carbono [IHC] / Alteración de la Glucemia de Ayuno [AGA]), los cuales se manifiestan precozmente por una hiperglucemia post carga y más tardíamente con hiperglucemia de ayuno.

7. La obesidad, la resistencia a la insulina y la disfunción secretoria siguen avanzando, hasta que no es posible controlar la producción hepática de glucosa y ésta se vé incrementada.

8. Todos los factores progresan y aparece la DM2, siendo el factor determinante final la incapacidad de la célula beta para mantener el hiperinsulinismo que el individuo exige.

El objetivo de la intervención preventiva es romper ese círculo vicioso antes de que aparezca la Diabetes manifiesta.

Desde luego éste sólo es un esquema general que se presenta con variaciones en los diferentes pacientes; algunas personas desarrollan primero la AGA y otras desarrollan primero la IHC, todo depende de que tanta sea la sensibilidad hepática Vs muscular a la insulina en cada individuo.

Al respecto se ha suscitado una polémica sobre si es mejor hacer tamizaje con la PTOG o simplemente con la glucemia de ayuno, porque que se ha mencionado que la glucemia 2 horas poscarga y la glucemia de ayuno son pruebas «intercambiables» para predecir progresión a DM2. En un estudio prospectivo realizado en 3,229 nativos del Pacífico Sur (8), se realizó una PTOG y se siguió a los individuos por 5 años para determinar quienes tuvieron mayor riesgo de desarrollar DM2. La IHC (glucemia 2 horas poscarga entre 140 y 199 mg/dL) tuvo una sensibilidad de 50% para predecir progresión a DM2, mientras que la AGA (glucemia de ayuno entre 110 y 125 mg/dL) tuvo una sensibilidad de 26%. Cuando se consideraron la glucemia de ayuno y a las 2 horas poscarga al tiempo, la probabilidad de detectar alguien que va a progresar a DM2 se aumentó a 61%.

Por tanto la mejor forma de detectar a las personas con riesgo de desarrollar DM2 (Los mejores candidatos a intervenirlos con prevención) es realizando una PTOG.

Evidencia sobre prevención o retraso de la Diabetes tipo 2

Se enfatizará la evidencia derivada de ensayos clínicos controlados, revisaremos la evidencia en tres grupos:

Estudios con intervención sobre el estilo de vida.

Estudios con intervención farmacológica.

Estudios en que se emplearon antidiabéticos orales o medicación antiobesidad.

Estudios en que se emplearon otros fármacos

Estudios actualmente en curso

Dado que muchos de los estudios fueron ejecutados antes de que se publicara la clasificación vigente de la Diabetes y los trastornos del metabolismo de los carbohidratos (ADA-1997, OMS-1999); cuando en el texto se menciona Intolerancia a la Glucosa (IGT- *Impaired Glucose Tolerance*), se hace referencia a lo establecido por la OMS en 1985 (Glucemia de ayuno <140 mg/dL y Glucemia 2 horas

poscarga entre 140 y 199 mg/dL). Así, algunos de los individuos incluidos en los estudios y analizados como intolerantes, serían considerados diabéticos de acuerdo a los criterios actuales, particularmente haciendo referencia al parámetro de ayuno.

Estudios con intervención sobre el estilo de vida

Estudios pioneros:

En el estudio de Malmohüs (9), publicado en 1,980; 267 hombres con IGT recibieron intervención dietaria o tolbutamida para prevenir progresión a DM2, encontrando una reducción del riesgo >50% con dieta y ningún caso de DM2 entre los asignados a tolbutamida mas dieta. El estudio tenía varios problemas metodológicos; no se especificó que clase de dieta fue la que se prescribió en cada caso y la adherencia a la dieta no se documentó, sin embargo fue el punto de partida para estudios posteriores.

En el estudio de Malmö (10) 217 hombres con IGT se asignaron a dieta, ejercicio, dieta+ejercicio o no intervención (grupo control). Después de 5 años de seguimiento se encontró una incidencia de DM2 63% menor en las personas asignadas a cualquiera de los grupos de cambio terapéutico en el estilo de vida (CTEV) Vs el grupo control.

Se consiguió un cambio en el índice de Masa Corporal (IMC) de 3,0% respecto al grupo control, y un aumento en el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) de 15% respecto al grupo control.

Esto demostró que aunque el cambio en el peso corporal sea pequeño, una mejor condición física ayuda a prevenir el desarrollo de DM2. ésto en adición a adquirir.

El problema de este estudio radica en que las personas asignadas a CTEV fueron las que manifestaban interés en tomarlo, así que la asignación no fue aleatoria y quedó la duda acerca de cual sería la eficacia en un grupo sin tanta motivación personal.

Estudio de Da Qing:

El estudio de Da Qing fue el primer gran ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) con diseño adecuado en prevención de DM2 (11). Se adelantó en Da Qing, China y se incluyeron 577 personas de ambos sexos con IGT, pertenecientes a 33 centros de atención en salud. Se realizó una asignación aleatoria a uno de 4 grupos: control, dieta, ejercicio o dieta mas ejercicio; la aleatorización se hizo por centros, es decir; lo que se asignó al azar no fueron las personas sino cada uno de los centros, de manera que en cada centro todos los participantes recibían la misma intervención.

Al final de los 6 años de seguimiento el riesgo de desarrollar DM2 fue 31% menor en el grupo de dieta, 46% menor en el grupo de ejercicio y 42% menor en el grupo de dieta+ejercicio respecto al grupo control.

Algo importante que se encontró fue que el 67,7% de las personas en el grupo control eran diabéticas al final del seguimiento, lo que reitera el altísimo riesgo de desarrollar DM2 que presentan las personas con IGT.

Las principales limitaciones del estudio Da Qing fueron:

La aleatorización no fue individualizada, es posible que éste sea el motivo por el que no se pudo evidenciar sinergismo de dieta mas ejercicio.

La mayoría de los pacientes estaban en peso normal (El IMC promedio de la muestra era 25,8 Kg/m²), lo que limita la generalización de sus hallazgos, porque muchas de las personas con IGT tienen sobrepeso u obesidad.

Los cambios en la ingesta de nutrientes (colectados mediante registro de ingesta en 24 horas) no variaron significativamente entre los grupos. Esto hace suponer que el impacto de la intervención pudo ser mayor si se hubiera empleado una intervención dietaria mas intensiva.

El cambio en el IMC fue modesto (1 Kg/m²) en las personas que tenían sobrepeso. Esto también hace suponer que el impacto pudo ser mayor si se hubiera empleado una intervención mas intensiva.

Sin embargo, aunque la modificación del peso no fue importante, al parecer los cambios cualitativos en la alimentación y el incremento en la actividad física bastaron para obtener un impacto en la prevención de DM2.

Estudio Finlandés (Finés) de Prevención de Diabetes:

Fue el primer ensayo clínico controlado aleatorizado individualmente sobre prevención de DM2 mediante CTEV, se ejecutó entre 1992 y 2000 en 5 centros en Finlandia (12). Se realizó un tamizaje mediante PTOG en el que participaron hombres y mujeres, la mayoría entre 40 y 64 años y la mayoría con sobrepeso (IMC \geq 25 Kg/m²), de los cuales 522 que tuvieron IGT confirmada por 2 PTOG adicionales, fueron aleatorizados a uno de 2 grupos: Grupo control o grupo de intervención intensiva.

En el grupo de intervención intensiva los pacientes tenían una serie de metas a conseguir:

Reducción del peso corporal de 5% o mayor.

Ingesta de grasas menor al 30% del Valor Calórico Total (VCT)

Ingesta de grasas saturadas menor al 10 % del VCT

Ingesta de fibra de al menos 15 g por cada 1000 Calorías del VCT

Ejercicio de intensidad moderada al menos 30 minutos por día.

Se recomendó la ingesta de productos integrales, vegetales, bayas y frutas, productos lácteos descremados y aceites ricos en grasa monoinsaturada (aceite de oliva, aceite de canola).

Se indicó ejercicio aeróbico de baja intensidad (caminar, trotar, nadar, juegos de pelota) y además se realizaron sesiones de ejercicio de resistencia en circuitos (abdominales, flexiones, levantamiento de pesos pequeños) para mejorar la condición de los grupos musculares grandes.

La consejería sobre el CTEV en el grupo de intervención intensiva estaba a cargo de nutricionistas entrenadas por el grupo de investigación.

El estudio estaba planeado para durar seis años, pero el

análisis parcial a los tres años obligó a detener el estudio por las grandes diferencias que se encontraron: 58% menos riesgo de desarrollar diabetes en el grupo de intervención intensiva, con un Número Necesario para Tratar (NNT) de cinco en cinco años, es decir; por cada cinco personas intervenidas de ésta manera durante cinco años se evita un nuevo caso de diabetes.

Algo muy importante es que la reducción del riesgo fue diferente en los dos géneros: 63% en hombres vs 54% en mujeres. No es posible dilucidar si esto se debe a una mejor adherencia a la actividad física en los hombres, o a que la respuesta biológica al CTEV pueda ser diferente entre hombres y mujeres.

Otro punto a resaltar es la relación entre adherencia y prevención: Entre las personas que alcanzaron cuatro o cinco de las metas propuestas (ver arriba), ninguna desarrolló diabetes, y éste hallazgo también se dio para los individuos que en el grupo control alcanzaron ese número de metas.

La principal limitación del estudio Finés radica en que fue realizado en una población que es étnicamente muy homogénea (escandinava), y por tanto persistía la duda de que tan eficaz podía resultar el CTEV en otros grupos raciales y por tanto su posibilidad de generalizar a otras poblaciones.

Diabetes Prevention Program (DPP)

Un antecedente para emprender el DPP fue el estudio BIGPRO (13), que demostró que la metformina posee un efecto reductor sobre la glucemia y la insulinemia en pacientes con síndrome metabólico.

El DPP es el más grande entre los estudios de prevención de DM2 que han incluido intervención no farmacológica (14), incluyó a 3.234 personas de ambos sexos con IGT pero que además tuvieran glucemia de ayuno entre 95 y 125 mg/dL, por lo tanto fue el primer ensayo en prevención de Diabetes que incluyó solamente a personas con AGA o IHC según los criterios actualmente vigentes.

El estudio incluyó suficientes personas de 60 o mas años de edad (20% de la muestra), así como personas de varias procedencias étnicas y culturales (45% de la muestra eran hispanos, afroamericanos, asiático-americanos o indígenas) y mujeres post-Diabetes Gestacional. Los pacientes tenían en su mayoría sobrepeso u obesidad (IMC promedio = 34 Kg/m²)

Los participantes fueron aleatorizados a uno de tres grupos: Grupo control, grupo CTEV ó grupo metformina 850 mg dos veces al día. Las personas del grupo de metformina y el grupo control recibían recomendaciones estándar sobre dieta y ejercicio, pero las del grupo CTEV recibían una intervención realmente intensiva. Inicialmente existía también un grupo de troglitazona, pero tuvo que ser suspendido cuando la troglitazona fue retirada del mercado por el fabricante.

La intervención en el grupo CTEV fue bastante compleja. Sus metas eran:

Tabla 1. Principales características de los estudios en prevención de DM2 con intervención sobre el estilo de vida.

Estudio	Ref.	N	Pacientes	Intervención (es)	Resultados
Malmohüs	(9)	267	Hombres con IGT	Dieta o tolbutamida	Reducción del riesgo de DM2 > 50% con dieta. Ningún caso de DM2 entre los asignados a tolbutamida + dieta.
Malmö	(10)	217	Hombres con IGT	Dieta Ejercicio Dieta mas ejercicio No intervención (grupo control)	Incidencia de DM2 63% menor con CTEV vs el grupo control.
Da Qing	(11)	577	Ambos sexos con IGT	Dieta Ejercicio Dieta mas ejercicio No intervención (grupo control)	Reducción del Riesgo Relativo de desarrollar DM2: 31% dieta 46% ejercicio 42% dieta mas ejercicio
Estudio Finés	(12)	522	Hombres y mujeres con IGT	Intervención intensiva sobre el estilo de vida Cuidado habitual	58% menos riesgo de desarrollar diabetes en el grupo de intervención intensiva.
DPP	(14)	3,234	Ambos sexos con IGT. Glucemia de ayuno 95 - 125 mg/dL.	Control CTEV Metformina 850 mg 2 veces/día	Reducción del Riesgo Relativo de desarrollar DM2: 58% con CTEV 31% en el metformina.

Obtener una reducción del peso corporal del 7% o mayor y mantenerla durante el estudio.

Gastar al menos 700 Calorías en ejercicio/semana (equivalente a realizar 150 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada).

Después de 2,8 años de seguimiento promedio, 50% de las personas en el grupo CTEV alcanzaron la meta de pérdida de peso $\geq 7\%$ y 74% alcanzaron la meta de ejercicio moderado 150 minutos/semana. Se encontró una reducción del riesgo de desarrollar DM2 de 58% en el grupo CTEV (Exactamente la misma que en el estudio Finés), y de 31% en el grupo de metformina. Se obtuvo un NNT para CTEV de 7 a 3 años, es decir, habría que intervenir como lo hizo el DPP a 7 personas durante 3 años para prevenir un caso de DM2. Para metformina el NNT a 3 años fué de 14. El CTEV fue eficaz en todos los grupos etáreos, poblacionales y de IMC, mientras que metformina fue poco eficaz en personas de edad avanzada, con poco sobrepeso o con glucemias de ayuno bajas. La metformina fué relativamente equivalente al CTEV en personas jóvenes y en aquellos con IMC mayor a 35 Kg/m².

Es notable que las personas mayores a 60 años se beneficiaron más en reducción de riesgo que las personas más jóvenes, sin que ello sea explicado por un riesgo basal (el del grupo control) mayor.

La principal limitación del DPP es lo complejo y costoso de la intervención sobre el estilo de vida que se empleó, que la hace poco repetible en el contexto de la práctica clínica habitual (15).

Conclusiones sobre los estudios con intervención no farmacológica:

La aplicación de un plan de alimentación bajo en grasas y azúcares refinados, rico en fibra y energéticamente

adecuado previene o retrasa la aparición de DM2 en personas en alto riesgo de desarrollarla.

La aplicación de un plan de ejercicio de intensidad moderada, realizando 150 o más minutos por semana, previene o retrasa la aparición de DM2 en personas en alto riesgo de desarrollarla.

El beneficio del CTEV para prevenir DM2 aparece rápidamente (Menos de tres años).

Aunque se dé una reducción dramática, en todos los estudios hay personas del grupo de intervención con CTEV que desarrollan DM2, por tanto: La eficacia del CTEV en la prevención de DM2 dependerá de la adherencia del paciente y la capacidad motivacional y educativa del médico tratante.

En la persona mayor no es tarde para iniciar el CTEV, de hecho se beneficiará tanto como los más jóvenes e incluso más.

En la tabla 1 se resumen las principales características de los estudios de prevención de la DM2 con intervención sobre el estilo de vida.

Estudios con intervención farmacológica

Estudios en que se emplearon antidiabéticos orales

Estudio STOP-NIDDM (STOP):

El estudio STOP fue un ensayo clínico controlado con placebo y aleatorizado en el que se evaluó la eficacia en prevención de DM2 de acarbosa, un inhibidor de alfa glucosidasas intestinales empleado en el tratamiento de la DM2 (16). Fue un estudio multicéntrico que se adelantó en 6 países europeos, Canadá e Israel.

Participaron 1.429 hombres y mujeres entre 40 y 70 años con IGT y un IMC entre 25 y 40 Kg/m², muchos de ellos eran familiares en primer grado de personas con DM2. Los participantes fueron asignados al azar a recibir acarbosa

100 mg tres veces al día o placebo y fueron seguidos por 3,3 años en promedio.

Se encontró una reducción en el riesgo de desarrollar DM2 de 25% en el grupo de acarbosa respecto al grupo placebo, y una probabilidad mayor de volver a ser normoglucémicos en el grupo de acarbosa respecto al grupo placebo. El beneficio se observó en hombres y mujeres, en personas >55 años y <55 años, y en personas con IMC <30 o ≥ 30 Kg/m².

Si se analizan los datos con los criterios diagnósticos actuales de DM2, la reducción del riesgo fue de 36%, y también fue evidente en diferentes sexos y grupos étnicos.

El cambio de peso fue muy pequeño (0,7 Kg), así que no es posible afirmar que sea el responsable de la disminución del riesgo, surge entonces la pregunta: Porqué la acarbosa previene o retrasa la aparición de DM2?

Una de las posibles explicaciones es que al disminuir los picos hiperglucémicos posprandiales, la acarbosa disminuye la glucotoxicidad sobre la célula beta y le permite tardar más tiempo en entrar en falla. Otra posible explicación es una disminución en la resistencia a la insulina (17), disminuyendo los requerimientos para la célula beta y preservando su función.

La principal limitación del estudio STOP radica en la alta tasa de abandonos en el grupo de acarbosa: 30% de los pacientes originalmente asignados suspendieron la terapia. Probablemente esto se deba a la prevalencia de efectos adversos en el grupo tratado con la acarbosa (Flatulencia 68%, Diarrea 32%, Dolor abdominal 17%).

Un hallazgo que se dio en el seguimiento de los pacientes resultó inesperado: 3 meses después de haber discontinuado el tratamiento, la progresión a DM2 fue mayor en las personas que habían recibido acarbosa que en las que habían recibido placebo. Aunque este efecto de rebote puede ser un hallazgo casual y el número de pacientes fue insuficiente para sacar conclusiones, será necesario observar en nuevos trabajos si ésta tendencia se repite, no obstante un hecho similar se observó al suspender la intervención farmacológica en el DPP. Si ésta tendencia fuera real, indicaría que estos dos tipos de terapia medicamentosa son útiles para retrasar la aparición de la enfermedad, pero no para evitar su aparición y por tanto las intervenciones no podrían ser suspendidas.

De gran importancia es que la intervención antes mencionada confirmó la impresión clínica que indicaba que las terapias destinadas a la prevención de la Diabetes tipo 2 podrían disminuir también el riesgo cardiovascular. Ciertamente, una publicación reciente de éste estudio permitió confirmar una disminución del 49% en eventos cardiovasculares en el grupo de intervención (RR = 0.51 IC95 0.28-0.95), con una reducción absoluta de riesgo del 2.5% (18). Los mayores eventos individuales prevenidos son el IAM y el desarrollo de HTA. Por tanto, la costo-efectividad de ésta terapia y posiblemente de las otras intervenciones, debe ser analizada bajo la óptica de la prevención no sólo

de la Diabetes Mellitus tipo 2, sino también de eventos cardiovasculares.

Estudio TRIPOD:

El estudio TRIPOD abordó un problema muy relevante de la diabetología: Es posible evitar que las mujeres que han tenido diabetes gestacional progresen a DM2?

En el estudio TRIPOD (19) se incluyeron 266 mujeres hispanas que habían tenido diabetes gestacional recientemente, y que fueron aleatorizadas a recibir troglitazona 400 mg/día o placebo. La edad promedio de las participantes era 34 años, el IMC promedio era de 30 Kg/m² y el 70% de las mujeres tenían IGT. (Nótese que no era necesario que tuvieran IGT para ser incluidas, lo importante es que hubieran tenido diabetes gestacional reciente).

Dado que troglitazona es una tiazolidindiona, y su mecanismo de acción es disminuir la resistencia a la insulina; a las participantes se les realizó medición de resistencia a la insulina y secreción temprana de insulina mediante Prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa (IVGTT - *Intravenous Glucose Tolerance Test*) varias veces durante el seguimiento.

Después de 2,5 años de tratamiento, el riesgo de desarrollar DM2 se redujo en 55% en las mujeres que recibieron troglitazona respecto a placebo, las mujeres que más se beneficiaron fueron las que presentaron mayor reducción de la resistencia a la insulina. Las mujeres asignadas a placebo experimentaron un deterioro de 37% en la función de la célula beta medida como secreción temprana de insulina, mientras que las asignadas a troglitazona no experimentaron ningún deterioro. Las pacientes se citaron a una nueva evaluación 8 meses después de haberse suspendido la intervención, encontrándose que el efecto protector de troglitazona persistía a pesar de que el fármaco se había suspendido. Esta es por tanto la única intervención que ha mostrado utilidad más allá del tiempo destinado al ensayo clínico. Lo anterior podría sugerir que ésta intervención cambia la historia natural de la enfermedad y de hecho los estudios fisiológicos en estos pacientes sugieren una restauración parcial de la función de la célula beta.

Las 2 principales limitaciones del estudio TRIPOD son: La troglitazona ha sido retirada del mercado mundial, y no es posible saber si el efecto demostrado para ella también existe para las otras tiazolidindionas.

Un tercio de las pacientes asignadas a troglitazona no experimentaron reducción de la resistencia a la insulina, y ese grupo de pacientes tuvo la misma incidencia de DM2 que el grupo placebo. Así pues, queda abierta la pregunta acerca de si ciertos subgrupos de pacientes no se beneficiarían del tratamiento con tiazolidindionas, y cuales son los marcadores que permitirían identificar a esos pacientes.

Estudio multicéntrico Chino en población con IGT:

Es un estudio multicéntrico de 3 años de duración, en el

que 321 individuos con IGT se asignaron a uno de 4 grupos: control, dieta y ejercicio, acarbosa o metformina. La asignación no fué aleatoria, sino que se hizo por zonas geográficas, pero los 4 grupos eran comparables al inicio. Se encontró una reducción en el riesgo de desarrollar DM2 de 29% con dieta y ejercicio, 82% con acarbosa y 64% con metformina (20).

Estudios en que se empleó medicación antiobesidad

Antecedentes:

En 1.994 se publicó un estudio no aleatorizado en el que se comparaba el riesgo de progresar a DM2 en personas severamente obesas sometidas a cirugía bariátrica o manejadas convencionalmente (21). Durante los 5.8 años posteriores a la cirugía el riesgo de progresar a DM2 fué 30 veces menor en los pacientes sometidos a cirugía que en los manejados convencionalmente (de hecho sólo un individuo en el grupo de cirugía progresó a DM2).

Éste estudio alertó sobre el gran potencial que puede tener el tratamiento de la obesidad en la prevención de DM2 en personas que a pesar de no tener IGT; están en alto riesgo de desarrollar DM2 por su nivel de adiposidad.

En otro estudio que se realizó en pacientes con sobrepeso pero sin IGT (22), se encontró que la mayoría de las personas no podían mantener las medidas no farmacológicas por los dos años que duró el estudio; pero que una reducción de peso de 4,5 Kg disminuía el riesgo de desarrollar DM2 en 30%. Por tanto se requieren medidas adicionales que permitan a las personas obesas obtener al menos un cambio de peso modesto.

En un análisis post-hoc (*a posteriori*) de 3 ensayos clínicos controlados realizados con orlistat (Xenical) en 39 centros de EEUU y Europa (23), se reunieron datos de 675 pacientes obesos que habían sido tratados con Xenical o placebo durante dos años para evaluar el impacto de ésta terapia antiobesidad en el riesgo de progresar a DM2. Alrededor de 20% de los pacientes tenían IGT.

Se encontró que la terapia con Xenical se asoció con una reducción de 60% en el riesgo de progresar a DM2.

Al analizar separadamente los pacientes con IGT, la terapia con Xenical se asoció con una probabilidad 46% mayor de hacerse normoglucémico.

Éste trabajo resaltó el papel de una reducción modesta de peso mediante terapia farmacológica con un inhibidor de la lipasa pancreática en prevención de DM2 y reversión de la historia natural de la enfermedad.

Estudio XENDOS:

El estudio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in the Obese Subjects), es un ensayo clínico controlado con placebo y aleatorizado realizado en 22 centros de Suecia, en el que se valoró la eficacia de orlistat (Xenical) en la prevención de DM2 en personas obesas (24). Sus principales objetivos eran:

Determinar la eficacia de Xenical en la pérdida de

peso durante cuatro años de tratamiento en comparación con dieta sola.

Determinar si Xenical reduce la incidencia de DM2 en pacientes obesos.

Determinar el efecto de Xenical en varios aspectos del síndrome metabólico.

Determinar la tolerabilidad de Xenical en el largo plazo.

Los participantes eran hombres y mujeres entre 30 y 60 años con $IMC \geq 30$, sin diabetes, de los cuales el 21% tenía IGT y que fueron asignados aleatoriamente a recibir Xenical 120 mg tres veces/día o placebo.

Todos los participantes recibieron además instrucciones sobre CTEV intensivo, en especial aspectos dietarios.

Después de los 4 años de seguimiento, los pacientes asignados a Xenical tuvieron una pérdida de peso promedio de 6,9 Kg vs 4,1 Kg en el grupo placebo, lo que bastó para reducir la incidencia de DM2 en un 37,3%, con un NNT de 11 en cuatro años.

Es decir, por cada 11 pacientes obesos entre 30 y 60 años que se traten con Xenical por cuatro años, se evita un nuevo caso de DM2.

Es importante resaltar que el criterio de inclusión principal no era la IGT sino la obesidad (sólo 21% de los participantes tenían IGT), y se encontró una reducción estadística y clínicamente significativa en la aparición de DM2. No obstante, en el análisis de subgrupos, se encontró que la reducción en los casos nuevos de Diabetes sólo se observó en el grupo de individuos que habían sido ingresados por IGT. En el grupo de obesos sin IGT, no se observó diferencia clínica ni estadísticamente significativa en la incidencia de diabetes, ello podría ser explicado por un riesgo basal muy bajo de desarrollar diabetes en ésta subpoblación, y por tanto se puede haber requerido una muestra mayor de individuos para haber encontrado diferencias si estas realmente existen. Esto sugiere que la población obesa es un objetivo importante para la intervención temprana e intensiva con el fin de prevenir DM2, solamente si a la vez tienen IGT.

Las principales características de los estudios en prevención de la DM2 con intervención farmacológica se resumen en la tabla 2.

Estudios en que se emplearon otros fármacos

Estudio CAPPP:

En el estudio CAPPP (Captopril Prevention Program) (25), se comparó la eficacia de Captopril o terapia antihipertensiva convencional (diuréticos, beta-bloqueadores) en la reducción de morbilidad cardiovascular en pacientes hipertensos.

Un hallazgo secundario fue que el grupo de Captopril tuvo una incidencia 14% menor de diabetes que el grupo de tratamiento convencional.

Estudio HOPE:

El estudio HOPE fué un gran ensayo clínico diseñado

Tabla 2. Principales características de los estudios en prevención de DM2 con intervención farmacológica.

Estudio	Ref.	N	Pacientes	Intervención (es)	Resultados
STOP	(16)	1.429	Ambos sexos 40 a 70 años IGT e IMC 25-40 Kg/m ²	Acarbosa 100 mg tres veces al día o placebo	Reducción de 25% en el riesgo de desarrollar DM2 en el grupo de acarbosa
TRIPOD	(19)	266	Mujeres hispanas con diabetes destacional reciente	Troglitazona 400 mg/día o placebo	Reducción de en 55% en las mujeres que recibieron troglitazona
Estudio Chino en población con IGT	(20)	321	Ambos sexos con IGT	Control Dieta y ejercicio Acarbosa Metformina	Reducción del riesgo relativo de desarrollar DM2: 29% dieta y ejercicio 82% acarbosa 64% con metformina
XENDOS	(24)	3.305	Ambos sexos 30 a 60 años IMC ≥ 30	Intervención intensiva sobre el estilo de vida Cuidado habitual	Orlistat 120 mg tres veces/día o placebo

para evaluar la eficacia de ramipril o vitamina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular (Enfermedad cardiovascular previa o DM2 más otro factor de riesgo)(26). Un total de 9.297 pacientes se aleatorizaron a recibir ramipril 10 mg/día, vitamina o placebo en un diseño factorial 2 x 2, es decir, había 4 grupos:

- Ramipril + Placebo de Vitamina
- Ramipril + Vitamina
- Placebo de ramipril + Placebo de Vitamina
- Placebo de ramipril + Vitamina

Después de cinco años se observó una incidencia de DM2 34% menor en los pacientes que recibieron ramipril.

Aunque éste estudio no fué diseñado para evaluar prevención de DM2, éste hallazgo ha motivado el diseño de nuevos estudios.

Estudio LIFE:

En éste estudio el objetivo central era evaluar la eficacia de losartán vs atenolol en la reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda (27).

En el grupo de losartán se observó una incidencia 25% menor de nuevos casos de diabetes durante los 4,7 años de seguimiento promedio.

Surge la pregunta: Cómo pueden los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) proteger contra el desarrollo de DM2?

Al parecer la respuesta se halla en el mecanismo de señalización intracelular del receptor de la insulina, ya que la actividad de varias enzimas claves de la vía (Fosfatidilinositol 3-Kinasa, ProteínKinasa B), es alterada por la angiotensina II. Así, disminuir la actividad del sistema renina-angiotensina puede mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir los requerimientos para la célula beta, previniendo o postergando la aparición de DM2.

Estudio WOSCOPS:

El estudio WOSCOPS es uno de los estudios hito en

prevención primaria de eventos cardiovasculares con estatinas. De los 6.595 participantes en el estudio, se efectuó un subanálisis en los 5.974 que no tenían DM2 al inicio del estudio (28), encontrándose una incidencia de DM2 30% menor en el grupo de pravastatina después de 4,5 años de seguimiento. Sin embargo éste hallazgo no se ha repetido en otros estudios, por lo cual el potencial efecto de las estatinas en prevención de DM2 es controvertido.

• Estudio ALLHAT:

El ALLHAT fué un ensayo clínico controlado cuyo objetivo principal era realizar una comparación directa de un inhibidor ECA (lisinopril), un antagonista de calcio (verapamilo) y un diurético (clortalidona) en la prevención de puntos finales mayores cardiovasculares en pacientes hipertensos (29). Un hallazgo secundario después de 4,9 años de seguimiento fué un riesgo de desarrollar DM2 15,5% menor con amlodipino y 30,1% menor con lisinopril con respecto a clortalidona.

Estudios actualmente en curso

Estudio DREAM:

El estudio DREAM es un ensayo clínico controlado, que pretende probar la hipótesis surgida del HOPE en cuanto a la capacidad de ramipril para prevenir DM2, pero ésta vez en personas con IGT (30). Adicionalmente el estudio incluirá tratamiento con rosiglitazona, mediante un diseño factorial 2x2.

Estudio NAVIGATOR:

El estudio NAVIGATOR también es un ensayo clínico controlado con un diseño factorial 2 x 2, en el que se evaluará el desarrollo de nuevos casos de DM2 en individuos intervenidos con nateglinida y/o valsartán (31).

Prevención de la diabetes tipo 2 en la práctica clínica

Dado que es muy difícil intervenir a toda la población para realizar prevención de DM2, las acciones se deben focalizar hacia los sujetos en alto riesgo de desarrollarla.

Quiénes son esas personas?, Cómo detectarlas?

Detección de individuos en alto riesgo de desarrollar DM2.

Como se ha mencionado, la glucemia poscarga tiene una mayor sensibilidad que la glucemia de ayuno para detectar individuos que van a progresar a DM2, pero realizar las dos pruebas incrementa la sensibilidad aún más. Por tanto se recomienda realizar una PTOG (4,32):

En todas las personas mayores de 45 años con un IMC \geq 25

En todas las personas menores de 45 años y con IMC \geq 25 que tengan además uno o más de los siguientes factores de riesgo:

Familiares en primer grado de consanguinidad que tengan diabetes

Estilo de vida predominantemente sedentario

AGA ó IHC previamente diagnosticadas

Historia de diabetes gestacional

Haber tenido abortos a repetición o haber dado a luz un bebé con peso \geq 3.800 g ó mortinato

Hipertensión arterial (Tensión arterial \geq 140/90)

Colesterol de HDL \leq 35 mg/dL y/o triglicéridos \geq 150 mg/dL

Síndrome de ovario poliquístico

Historia personal de enfermedad cardiovascular

También se ha desarrollado una tabla similar a la Tabla de Riesgo Cardiovascular de Framingham, que permite tener un estimado del riesgo de desarrollar DM2 para una persona en particular, un puntaje \geq 10 tiene una muy buena sensibilidad y especificidad, aunque posee un valor predictivo positivo relativamente bajo (0.05-0.13) (33).

Intervención para prevenir el desarrollo de DM2

Las intervenciones para prevenir DM2 en sujetos en alto riesgo se deben centrar en el CTEV, que ha demostrado ser eficaz en ambos sexos, en todos los grupos étnicos, en diferentes etnias y es una intervención económica y accesible.

Aunque sólo en un estudio (DPP) se han comparado directamente, en general la intervención no farmacológica parece ser más eficaz que la intervención farmacológica, y ésta última deberá reservarse para casos particulares hasta tanto no exista suficiente evidencia que analice su costo-efectividad en términos de morbilidad a largo plazo.

Debe realizarse un plan de alimentación adecuado y ajustado a las características del paciente, así como una prescripción racional de actividad física. La descripción detallada de éstos elementos vá más allá del alcance de ésta revisión, y puede ser consultada en otras fuentes (34,35).

Cuando utilizar fármaco?

Aunque todavía no es una recomendación consensuada por las sociedades diabetológicas nacionales e internacionales, cuando el paciente tiene problemas que obstaculizan la adherencia al CTEV, los fármacos pueden constituir

un coadyuvante para la prevención de DM.

Algunas de éstas situaciones pueden ser:

Pacientes con problemas articulares u osteomusculares que dificultan la actividad física.

Pacientes con hábitos alimentarios que es muy difícil modificar por su raigambre sociocultural.

Pacientes con una gran carga genética (varios familiares afectados) y que manifiestan su deseo de emplear la terapia farmacológica como un coadyuvante al CTEV en la prevención de DM.

Posiblemente en pacientes jóvenes con obesidad clase 2 o mayor, que no responden a los CTEV.

Por ahora el CTEV es la piedra angular de la prevención de DM2 en sujetos de alto riesgo, y la evidencia que está por venir, dilucidará el papel de la terapia farmacológica. Desde un punto de vista enteramente fisiopatológico, sabemos que el Síndrome Metabólico antecede y parece relacionarse causalmente no sólo con la DM tipo 2, sino también con la enfermedad macrovascular. La relación de éste síndrome con la desregulación del sistema Proteinkinasa Malonil Coenzima A (AMPK) y la evidencia de que tanto el ejercicio como las tiazolidindionas, la metformina y la adiponectina activan éste sistema; abre el campo de los futuros estudios de prevención no sólo a la DM tipo 2, sino que lo amplía al Síndrome Metabólico como antecesor de ésta (36).

Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:14-14-31
2. Rosenbloom AL, Roe JR, Young RS, Winter WF: Emerging epidemic of type 2 diabetes in the youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54
3. McFarlane SL, Jacober SJ, Winer N, Kaur J, Castro JP, Wui MA et al: Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban medical centers. *Diabetes Care* 2002;25:718-23
4. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Position Statement: Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S62-S69
5. Nelson K, Boyko E: Predicting Impaired Glucose Tolerance using common clinical information. *Diabetes Care* 2003; 26: 2058-2062.
6. Tan K, Wat N, Tam S, Janus E, Lam T, Lam K: C-Reactive Protein predicts the deterioration of glycemia in chinese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 2323-2328.
7. Weyer C, Bogardus C, Mott D, Pratley RE: The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-94
8. Shaw JE, Zimmet P, De Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareboo H et al: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402
9. Sartor G, Scherten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G: Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980;29:41-49
10. Eriksson KF, Lindgarde F: Prevention of type 2 (Non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-98
11. Pan XR, Hu YH, Wang JX, An ZX, Hu ZX, Lin J 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
12. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2001 ;344:1343-50
13. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F et al: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with

- upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19:920-26
14. **Diabetes Prevention Program Research Group:** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
 15. **Diabetes Prevention Program Research Group:** The Diabetes Prevention Program: Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165-2171
 16. **Chiasson JL, Josse RG, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M:** Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM trial. *Lancet* 2002;359:2072-77
 17. **Chiasson J-L, Josse R, 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; 290:486-494.
 18. **Chiasson J-L, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C et al:** The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:1191-94
 19. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquín 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;51:2796-2803
 20. **Yang W, Lin L, Yu Z et al:** The preventive effect of acarbose and metformin on the progression to diabetes mellitus in the IGT populations 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001 ; 17:131-36
 21. **Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Legget-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ et al:** Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-75
 22. **Wing R, Venditti E, Jakicic JM, Polley B, Lang W:** Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350-59
 23. **Heymsfeld SB, Segal K, Hauptman J, Lucas C, Boldrin M, Rissanen A et al:** Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression of type 2 diabetes in obese adults. *Arch Int Med* 2000;160:1321-26
 24. **Sjöström L, Torgerson JS, Hauptmann J et al:** XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in the Obese Subjects): a landmark study. Presentado en el 9o Congreso Internacional de Obesidad en Sao Paulo, Brazil, 2002
 25. **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
 26. **The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators:** Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53
 27. **Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al:** 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
 28. **Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford I et al:** Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62
 29. **The ALLHAT Research Group:** Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2998
 30. **Gerstein He:** Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(suppl 3):S82-S85
 31. **The NAVIGATOR Trial Steering Committee.** Nateglinide and Valsartan in impaired glucose tolerance outcome research: rationale and design of the NAVIGATOR trial. [abstract]. *Diabetes* 2002;51:A116
 32. **Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD):** Guías ALAD para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. *Rev Asoc Latinoam Diab* 2000; Supl.1, Ed. Extraordinaria
 33. **Lindstrom J, Tuomilehto J:** The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31
 34. **Sierra ID, Mendivil CO, Hernández B:** Manual de manejo integral del riesgo cardiovascular, Manual. Editorial Horizonte, Bogotá, 2003.
 35. **Sierra ID, Mendivil CO y cols:** Hacia el manejo práctico de la diabetes. Editorial Horizonte, Bogotá, 2003.
 36. **Panzer C, Brieke A, Ruderman N:** Prevention of type 2 diabetes and its macrovascular complications: whom, when and how should we treat?. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003; 10:229-236.