

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

PREVENTION OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

DR. MANUEL GARCÍA DE LOS RÍOS A. (1) (2), DRA. (BQ) PILAR DURRUTY A. (3) (4) (5)

1. MASTER AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. PROFESOR TITULAR FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE.
2. UNIDAD DE DIABETES. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS.
3. MAGÍSTER EN NUTRICIÓN HUMANA. PROFESOR ASOCIADO FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE.
4. UNIDAD DE DIABETES. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
5. SERVICIO Y DEPARTAMENTO DE MEDICINA OCCIDENTE. UNIDAD DE DIABETES Y NUTRICIÓN. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. garciadelosrios@mi.cl

RESUMEN

El conocimiento de la patogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la identificación de sus factores de riesgo -obesidad y sedentarismo- y la facilidad de pesquisar a los intolerantes a la glucosa (pre-diabéticos), con glicemias de ayunas y post-carga de glucosa a las dos horas, han permitido intervenciones de prevención (cambios de estilo de vida y/o fármacos insulino-sensibilizadores), que han logrado disminuir del 25-78% el riesgo relativo de diabetes.

En adultos insulino-resistentes normo-glicémicos y niños y adolescentes obesos, las intervenciones no farmacológicas podrían prevenir la DM2.

A futuro, el establecimiento de cómputos que permitan identificar con puntaje el grado de riesgo de DM2, el desarrollo de nuevas moléculas y el incentivo del consumo de antioxidantes, abren esperanzas de frenar el aumento de la enfermedad.

Las autoridades de salud deberían implementar en la atención primaria, programas de pesquisa de pre-diabetes y establecer medidas de prevención de DM2.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, prevención, fármacos insulino-sensibilizadores.

SUMMARY

Knowing the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (DM-2), identifying its risk factors – obesity and sedentarism- and easily identifying patients with impaired glucose

tolerance (pre-diabetes), with fasting plasma glucose and 2-hours postload glucose, have allowed prevention interventions (changes in lifestyle and/or insulin-sensitizing drugs) achieving to reduce by 25-78% the relative risk of diabetes.

In insulin-resistant normoglycemic patients and obese children and adolescents, non-pharmacological interventions could prevent DM-2.

In the future, establishing estimates to identify with a score the risk factor for DM-2, developing new molecules and encouraging greater consumption of antioxidants give hope to reduce the increase of this disease.

At primary health care, health authorities should implement prediabetes screening programs and prevention measures in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, prevention, insulin-sensitizing drugs.

INTRODUCCIÓN

En 1921, Joslin (1) fue el primero en llamar la atención sobre la importancia de prevenir la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), considerando su alta y progresiva prevalencia, así como su elevada morbi-mortalidad, con los costos personales, familiares, para la sociedad y los sistemas de salud.

Para prevenir la DM2 es necesario identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollarla, en distintos grupos: niños, adolescentes y adultos e implementar métodos de pesquisa bien estandarizados y medidas

terapéuticas efectivas, que puedan aplicarse en diferentes segmentos poblacionales y cualquier parte del mundo.

Es un hecho demostrado que para prevenir cualquier enfermedad es indispensable conocer los mecanismos fisiopatológicos que la generan. Actualmente, en la DM2 se ha logrado un progreso sustancial en el conocimiento de los mecanismos que la producen, así como los factores de riesgo que hacen posible su aparición.

En los últimos años, diversos estudios han demostrado un éxito relativo en prevenir o retardar la aparición de DM2, tanto con cambios de estilo de vida como con intervenciones farmacológicas. La prevención de DM2 es un tema aún no resuelto y múltiples autores están desarrollando investigaciones que intentan solucionar este importante problema de salud pública.

FACTORES DE RIESGO DE DM2

Es ampliamente conocido que la obesidad y el sedentarismo son los principales factores de riesgo de desarrollar DM2 en personas genéticamente susceptibles. Se estima que aproximadamente el 50% de dichos factores son de origen genético y la otra mitad, ambientales (2).

En el año 2007, la International Diabetes Federation (IDF) (3) publicó un consenso sobre prevención de la DM2 y separó los factores de riesgo en no modificables y modificables. Entre los primeros se consideraron los genéticos, la edad -a más edad mayor frecuencia de DM2- y la diabetes gestacional (DG) previa; alrededor del 50% de estas mujeres presenta una DM2 10 años después del parto.

Otros factores de riesgo no modificables, y al parecer, de menor influencia, corresponde a niños con bajo peso al nacer (<2,5 kg), considerados con desnutrición fetal, que condiciona insulino-resistencia (1, 2) en la edad adulta y a los grandes para su edad gestacional ($\geq 4,0$ kg), quienes desarrollan frecuentemente obesidad en la adultez y en consecuencia diabetes tipo 2 (2).

El principal factor de riesgo individual modificable es la obesidad, particularmente la de tipo androide. En segundo lugar, por su importancia, se considera a la inactividad física -mal hábito progresivo de la sociedad actual- que favorece tanto la obesidad como la DM2. Mayor incertidumbre existe hasta hoy respecto a la influencia de ciertos factores dietarios; sin embargo, posiblemente estarían involucradas dietas de alto contenido calórico, ricas en ácidos grasos saturados y bajas en ácidos grasos insaturados y fibra (4).

También se podría incluir como factor de riesgo a la hipoglicemia reactiva, estado que en algunos casos precede en años la aparición de DM2.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2

En la DM2 se hereda una susceptibilidad poligénica, sobre la cual es necesario que actúen los factores ambientales ya señalados, de modo que la enfermedad se manifieste. Los ejes patogénicos, la resistencia a la insulina (RI) y el déficit relativo de secreción de la hormona al estímulo

con glucosa, tienen bases genéticas, y es fundamental señalar, que ambas alteraciones deben coexistir para que se presente DM2 (5). Considerando estos antecedentes es principalmente en los individuos con carga genética de DM, en los cuales se debe evitar que adquieran los factores ambientales, que favorecen el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de ellos potencia la RI en los tejidos blancos (hígado, músculo y tejido adiposo), y hasta ahora, los esfuerzos terapéuticos se han dirigido a evitar la insensibilidad a la hormona o al menos disminuirla.

Un hecho de gran importancia para poder prevenir una enfermedad, es que exista un largo tiempo de latencia que permita al individuo tomar actitudes favorables. La DM2 cumple con este requisito, es de lenta progresión y está precedida por etapas reversibles fácilmente identificables. Probablemente, se inicia con un estado de RI (menor acción de la hormona) con una secreción insulínica compensatoria suficiente para mantener la normoglicemia, llegando a cifras de elevada hiperinsulinemia. Posteriormente, comienza una progresiva caída de los niveles de la hormona, por incapacidad de la célula beta de mantener la hiperfunción. Si la persona mantiene la RI, o más aún cuando ésta aumenta y se inicia el déficit de secreción insulínica, se elevan las glicemias. En general, la primera en afectarse es la glucosa post-prandial y luego la de ayunas, estado que se conoce como intolerancia a la glucosa o "pre-diabetes". Si no se toman medidas terapéuticas, aproximadamente a los 10 años de mantenerse el estado de RI, se presenta clínicamente la DM2 debido a la disminución inexorable de la secreción de insulina (5).

En la DM2 existen alteraciones cuantitativas de los niveles de insulina y trastornos cualitativos de la secreción. Es así como en la respuesta bifásica de la liberación de insulina, se observa ausencia de la respuesta rápida o primera fase (3-5 minutos después del estímulo con glucosa) y retardo de la segunda fase o lenta, la que es de menor altura. La falla secretora se debe a una masa de células beta reducida, menor al 40% del normal, por proceso de apoptosis, porque básicamente la glucosa tiene efecto de radical libre, daño que es favorecido por la hiperglicemia crónica (6). A esto se suma el demostrado efecto incretina, el que está reducido en los DM2. Los dos principales péptidos gastrointestinales con acción hormonal (incretinas) - el Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) y el Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) - están disminuidos al estímulo con glucosa. Una de sus acciones es promover la secreción de insulina, por lo que sus bajos niveles se traducen en una menor secreción de la hormona. En la DM2 se emplean fármacos que actúan aumentando estos péptidos intestinales, los que también podrían ser útiles para prevenir la DM2, al preservar la funcionalidad beta celular (7).

En el individuo normal existe un balance entre insulina y glucagón. En la medida en que los niveles de insulina aumentan, los de glucagón disminuyen y viceversa, como sucede en los períodos de ayuno, en los cuales por baja de la glicemia se estimula la secreción de glucagón, hormona hiperglicemiante. En los DM2 se ha encontrado, en forma paradójica, que las cifras de glucagón están aumentadas a pesar de la hiperglicemia. Este hallazgo abre un camino aún no explorado en la prevención de

la DM2; quizás sea factible bajar las glicemias al disminuir el glucagón y, en forma indirecta, aumentar la insulinemia, descendiendo aún más las cifras de glucosa (5).

Otras alteraciones fisiopatológicas en los DM2, aún en discusión, son la probable existencia de un vaciamiento gástrico acelerado y defectos en la regulación de la alimentación, lo que ayudaría a explicar la obesidad de estos pacientes.

PESQUISA DE LOS INDIVIDUOS EN RIESGO DE UNA DM2

En el año 2007, expertos internacionales (3) establecieron los pasos necesarios para prevenir la DM2 basados en controlar los factores de riesgo modificables. Formaron dos grandes grupos, separando a las personas con alto riesgo de desarrollar una DM2 del resto de los individuos. Una vez identificados los sujetos del primer grupo, indicaron la forma de medir el nivel de riesgo, a objeto de tomar las acciones necesarias según la magnitud de éste. Por las características étnicas y demográficas de la población chilena y su comportamiento en relación a la DM2, muy similar a los norteamericanos y europeos, consideramos que las recomendaciones de la IDF, que son sólo para adultos, podrían aplicarse en nuestro país.

Para identificar a las personas mayores de 18 años, con alto riesgo de DM2, se aplica un cuestionario simple que incluye los siguientes factores: obesidad (androide), historia familiar de DM, edad, antecedentes cardiovasculares, historia de diabetes gestacional y el uso de fármacos diabéticos. Anotan, entre otros: glucocorticoides, antagonistas beta adrenérgicos, tiazidas y hormonas tiroideas. Con el objeto de tener una medida lo más precisa posible del riesgo, se han propuesto algunos modelos. Uno de bajo costo y no invasivo, porque no incluye exámenes de laboratorio, es The Diabetes Risk Score de Lindstrom (8); otro cómputo es el Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), que fue validado en Alemania. En éste, los autores proponen un modelo simplificado, dejando sólo las variables Índice de Masa Corporal (IMC) y edad, pero incluyen las cifras de glicemias de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTGO).

Concluyen que esta versión es una alternativa útil para identificar DM2 asintomática (9). Pese a estas iniciativas, aún no se ha logrado tener una pauta de evaluación recomendada por los organismos internacionales, que establezca con mayor certeza un puntaje pronóstico, a objeto de seleccionar en forma matemática a los individuos con mayor riesgo de DM2. A futuro ésta será una herramienta de gran utilidad.

No existe consenso respecto a la modalidad de pesquisa en niños y adolescentes, empleándose hasta ahora como factores de riesgo, algunos de los clásicos establecidos para los adultos: obesidad, sedentarismo, historia familiar de DM y, además, otros propios de los adolescentes, como el aumento de la hormona de crecimiento en la pubertad y la existencia de síndrome de ovario poliquístico o hiperandrogenismo. En los niños -como ya se dijo- es importante el bajo peso al nacer y el retardo del crecimiento (10). Por otra parte, tampoco se ha definido internacionalmente una modalidad única de pesquisa de embarazadas en riesgo de DM2. En

Chile, a todas ellas se les realiza una glicemia de ayunas al inicio de la gestación, existiendo una pauta determinada por el Ministerio de Salud para el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Gestacional (DG) (11).

La IDF (3) ha establecido que identificadas las personas en riesgo de DM2, se deben realizar determinaciones de glicemias de ayunas y post-carga, las que permiten detectar los casos de intolerancia a la glucosa y las DM2 no diagnosticadas. Además, señala que si la glicemia de ayunas tiene valores entre 100-125 mg/dl, lo que se denomina intolerancia a la glucosa de ayunas (IGA), es recomendable que se realice una Prueba Tolerancia a la Glucosa (PTGO) con 75 g de glucosa. Aquellas personas con glicemias entre 140-199 mg/dl se diagnostican como intolerantes a la glucosa (IG). Ambos estados se denominan actualmente pre-diabetes y si no reciben tratamiento, desarrollarán una DM2 en el corto o mediano plazo.

A los individuos en riesgo con glicemias de ayunas y post-carga normales -aunque no está establecido como norma- es recomendable repetirles la PTGO, pero esta vez con mediciones simultáneas de glicemias e insulinemias en ayunas y a las 2 horas post-carga. Aquellos con niveles de insulina mayores a 12,5 uU/ml en ayunas y/o >60 uU/ml a las dos horas, se diagnostican resistentes a la insulina y deben recibir tratamiento para prevenir el desarrollo de una intolerancia y posteriormente una DM2 (12).

La IDF (3) recomienda que los individuos con glicemias e insulinemias normales se sometan a una pesquisa de diabetes cada 2-3 años.

Es preciso considerar que si bien los sistemas de pesquisa se han establecido como normas generales para las distintas poblaciones, las pautas a seguir también son válidas en los casos individuales, con las diferencias que el criterio médico considere necesario aplicar en cada caso particular.

INTERVENCIONES PARA PREVENIR O RETARDAR LA DM2

Prevención con cambios de estilo de vida. Desde el clásico estudio de Malmo, Suecia, de 1991 (13), existen evidencias suficientes que demuestran que los cambios de estilo de vida pueden retardar o prevenir la DM2 en individuos pre-diabéticos, así como en aquellos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad, aun cuando las glicemias sean normales en el momento de la pesquisa.

Las investigaciones realizadas en distintos países, en sujetos principalmente caucásicos, como es el caso del citado Malmo, el estudio finlandés Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (14) y el Diabetes Prevention Program (DPP) norteamericano (15), logran resultados similares con una disminución de riesgo relativo (RR) de desarrollar DM2 de 63%, 58% y 58%, respectivamente (Tabla 1).

Los estudios efectuados en chinos, en la ciudad de Da Qing (16) y en la India, Indian Diabetes Prevention Program (IDPP) (17), mostraron menor disminución de riesgo, 40% y 29%, respectivamente, como puede observarse en la Tabla 1. Nos parece que lo más destacable es que cualquiera sea la etnia es factible prevenir la DM2. Además, se puede argumentar que las menores tasas de prevención encontradas en los

TABLA 1. ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE DM2 CON CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

ESTUDIO PAÍS	n	Años de Seguimiento	Promedio Edad (años)	Promedio IMC (kg/m ²)	↓ Riesgo relativo de desarrollar DM2
MALMO ⁽¹³⁾ Suecia	181	6,0	48	26	63%
DA QING ⁽¹⁶⁾ China	577	6,0	45	25,6	40%
DPS ⁽¹⁴⁾ Finlandia	522	3,2	55	31	58%
DPP ⁽¹⁵⁾ EE.UU.	3234	2,8	51	34	58%
IDPP ⁽¹⁷⁾ India	531	3,0	45,4	25,8	29%

chinos e indios, se deberían a la menor edad de los sujetos y a un peso promedio prácticamente normal.

Los cinco trabajos comentados anteriormente tienen en común que los grupos sometidos a intervención, recibieron instrucciones alimentarias para reducir el peso, planes estructurados de ejercicios físicos y visitas periódicas del equipo de salud para controlar el cumplimiento de las indicaciones; en cambio, los individuos que constituyeron los grupos control sólo fueron observados o recibieron consejos generales de estilo de vida.

Es muy interesante una segunda publicación del DPS (18) que da cuenta de la incidencia de DM2, cuatro años después de finalizado el estudio original, en el seguimiento de los pre-diabéticos que no presentaron la enfermedad en el período activo de estudio. Informan una reducción de 43% del RR de DM2 en el grupo que fue sometido a manejo preventivo intensificado, comparado con el grupo control. Los autores interpretan que el éxito final obtenido en los pre-diabéticos se debe a que estos individuos adoptaron en forma permanente un estilo de vida saludable, con mayor actividad física, cambios dietarios y baja de peso.

El estudio Da Qing publicó recientemente resultados iguales al DPS en una prolongación observacional a 20 años (19). Demostró también una reducción de riesgo de 43% en los intolerantes que fueron seguidos 14 años después de haber terminado el período de intervención activa de 6 años. En síntesis, el efecto beneficioso preventivo de DM2 no desaparece una vez finalizada la investigación, sino que se extiende durante muchos años más, probablemente por modificaciones en el estilo de vida, que fueron internalizados por los individuos durante dicho período. Es lo que actualmente se denomina "memoria metabólica" inducida por el tratamiento inicial.

Las excelentes revisiones de Hussain (2) y Gillies (20) dan cuenta de otras investigaciones, con menor casuística, de prevención de DM2 en sujetos prediabéticos con cambios de estilo de vida en diferentes etnias (chinos, japoneses, australianos y norteamericanos) con resultados similares a los grandes estudios ya comentados.

En síntesis, por lo citado anteriormente, no cabe duda del beneficio de una vida saludable en la prevención de la DM2. La IDF (3) recomienda una disminución de 5-7% del peso corporal, con una reducción de 500-1.000 calorías en la dieta habitual (dependiendo de los casos individuales) y aumento de la actividad física diaria, al menos 30 minutos de ejercicio moderado de tipo aeróbico, caminata, bicicleta, trote, natación e incluso baile.

Prevención de la DM2 con medidas farmacológicas. El éxito obtenido en la prevención de la DM2 con cambios de estilo de vida, estimuló a muchos investigadores a realizar intervenciones farmacológicas en intolerantes a la glucosa, especialmente con drogas hipoglicemiantes orales -las que han logrado mejores resultados- y con otros fármacos, de diversa índole. Estas investigaciones han dado origen a numerosos trabajos y meta-análisis (2, 20, 21) que abren reales expectativas de prevenir a futuro la DM2 y no sólo retardar su aparición.

De las múltiples publicaciones sobre el uso de hipoglicemiantes, destacan por su casuística y tiempo de observación las que aparecen en la Tabla 2. Queremos llamar la atención al menor beneficio obtenido con la acarbosa en el estudio STOP- NIDDM (22) con una disminución del RR de 25%, además de producir marcados efectos colaterales digestivos indeseados y un abandono precoz en el 31% de los sujetos, por dicha causa. No obstante, este fármaco mostró una disminución del riesgo cardiovascular comparado con el grupo que recibió placebo.

TABLA 2. ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE DM2 CON INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Estudio	Fármaco	n	Años de Seguimiento	Promedio Edad (años)	Promedio IMC (kg/m ²)	↓ Riesgo relativo de desarrollar DM2
TRIPOD ⁽²⁴⁾	Troglitazona	266	2,5	35	27	56%
DPP ⁽¹⁵⁾	Metformina	3234	2,8	51	34	31%
STOP NIDDM ⁽²²⁾	Acarbosa	682	3,3	55	31	25%
IDPP ⁽¹⁷⁾	Metformina	531	3,0	46	25,8	26%
DREAM ⁽²⁵⁾	Rosiglitazona	5269	3,0	55	31	60%
ACT NOW ⁽²⁶⁾	Pioglitazona	602	4,0	52,3	34,3	78%

El brazo del DPP con metformina (15), en que los intolerantes a la glucosa recibieron la droga, pero sin indicaciones de cambio de estilo de vida, tuvieron una menor eficacia en prevenir la DM2 (31%), cifra muy inferior al 58% obtenido con medidas no farmacológicas. Logros muy similares mostró el grupo con metformina del IDPP (17), con igual diseño y metodología que el trabajo anterior.

Pese a que los resultados con el uso de metformina son inferiores a los cambios de estilo de vida, este medicamento insulino-sensibilizador es la droga de elección para el tratamiento farmacológico del estado de pre-diabetes, cuando además existen otros factores de alto riesgo. Actualmente es el único fármaco recomendado por la ADA, debido a sus bajos efectos colaterales, demostrada acción hipoglicémica y efecto protector cardiovascular (23).

Al observar la Tabla 2, se aprecia que la mayor efectividad preventiva de la DM2 la tienen las tiazolidinedionas (glitazonas). Así lo muestran los estudios TRIPOD (24), DREAM (25) y ACT NOW (26) con una reducción de riesgo relativo de 56%, 60% y 78%, respectivamente. El TRIPOD se realizó en mujeres que habían presentado diabetes gestacional previa (un estado de RI) comparado con un grupo control que recibió placebo; la troglitazona fue eliminada de la farmacopea por su hepatotoxicidad. El DREAM que empleó rosiglitazona en sujetos pre-diabéticos mayores de 30 años, demostró alta eficacia al disminuir un 60% el RR de DM2; sin embargo, el 0,5% de los participantes en el grupo con rosiglitazona presentó insuficiencia cardíaca, diferencia significativa respecto al grupo placebo. La rosiglitazona no ha sido considerada en los actuales algoritmos de tratamiento de la DM2 publicados por el consenso ADA/EASD (27). Respecto a las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) existe una discusión internacional, aún no cerrada -la que está fuera de los alcances de este artículo- en relación a posibles efectos deletéreos cardíacos de dichos fármacos.

Respecto a la prevención de DM2, los mejores resultados publicados hasta ahora corresponden al estudio ACT NOW (26) con empleo de pio-

glitazona que demostró un menor RR de 78%; lamentablemente aún no se publica el trabajo in extenso, lo que nos impide un mayor análisis.

Por todo lo anotado nos adherimos a la recomendación internacional que señala a la metformina como el único fármaco a emplear en la prevención de la DM2.

También se han empleado sulfonilureas (tolbutamida y gliclazida) con fines preventivos en pre-diabéticos, en estudios observacionales no randomizados, con resultados poco significativos o francamente negativos (2, 20, 21).

Otros fármacos empleados en la prevención de la DM2. Tal vez el trabajo más interesante es el XENDOX (28), realizado en individuos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) seguidos por cuatro años comparados con placebo. El grupo que recibió Xenical junto a cambios de estilo de vida, logró un 37,2% de disminución de la incidencia de DM2, reducción de peso y de los factores de riesgo cardiovascular.

Algunos trabajos observacionales habían demostrado eficacia de algunos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en sujetos hipertensos e intolerantes a la glucosa; sin embargo, el ramipril en el brazo del DREAM que recibió este medicamento no mostró ningún efecto en la prevención de la DM2 (25).

No haremos referencia a muchas otras drogas que se han empleado con el fin señalado (estatinas, fibratos y estrógenos) por cuanto las investigaciones que dieron lugar no han resistido la crítica científica.

Actualmente hay varios trabajos en desarrollo sobre el tema que nos ocupa, probablemente el que abre más expectativas es el NAVIGATOR (nateglinida más valsartan), cuyos resultados se conocerán en el año 2010.

En síntesis, de todos los fármacos utilizados hasta hoy en prevención de DM2, sólo puede considerarse como de primera -sino única línea- la metformina, asociada siempre a cambios de estilo de vida, la principal medida preventiva.

La metformina -o a futuro cualquier otra droga- sin adhesión a las medidas no farmacológicas será ineficaz en la real prevención de la diabetes tipo 2.

Estudios experimentales para la prevención de la DM2. Hoy en día, los investigadores siguen buscando otras alternativas para prevenir la DM2. Es conocido que en el mecanismo de acción de la insulina sobre los tejidos periféricos, interviene en la etapa final la *proteín-tirosinasa fosfatasa-1B (PTP-1B)*, terminando la señal de la hormona al desfosforilar el receptor de insulina; así se frena su actividad y las acciones metabólicas post-receptor. Se ha postulado que antagonistas farmacológicos de esta enzima son herramientas potenciales para disminuir la RI asociada con la obesidad o la DM2.

En un trabajo publicado recientemente (29), se encontró que la administración subcutánea del fármaco (ISIS 113715) en animales RI durante cuatro meses, mejora en 40–50% la sensibilidad a la insulina y aumenta los niveles de adiponectina en 70% (hormona que está disminuida en los DM2). Los autores estiman que estos resultados son prometedores para la prevención y tratamiento de la DM2.

Existen numerosas otras moléculas en estudio en fase 1 o 2 para el tratamiento de la DM2 que eventualmente podrían también ser útiles en su prevención.

Mitos o realidades en la prevención de la DM2. El consumo de café está ampliamente difundido en el mundo; algunas de sus sustancias, entre otras la cafeína y el magnesio, afectan el metabolismo de la glucosa en animales. Por otra parte, en EE.UU., Europa y Japón su alta ingesta se ha relacionado (también el descafeinado) con menor riesgo de DM2; sin embargo, esto es discutible, por no haberse confirmado en todos los estudios. Se plantea que los fitoquímicos del café tendrían un efecto positivo frenando el desarrollo de la DM2; no obstante, se necesitan intervenciones randomizadas a largo plazo para confirmar el real efecto beneficioso del mayor consumo de café, así como los posibles daños que pueda producir su ingesta excesiva (30).

Iso (31) encontró en japoneses que el consumo de té verde reduce significativamente el riesgo de DM2; lo que podría explicarse, porque los flavonoides provenientes de verduras y frutas -contenidos también en el té verde- tienen actividad insulínica y aumentan la acción de la hormona. Obviamente se necesitan mayores estudios para recomendar su consumo en las personas con riesgo de DM2; sin embargo, con la información disponible, los diabéticos que lo consumen por agrado deberían mantener su ingesta.

Una posibilidad auspiciosa para prevenir la DM2 sería la administración de las vitaminas E y C, por cuanto aumentan la sensibilidad a la insulina al inhibir el estrés oxidativo y la inflamación, respectivamente. En el año 2008 Rizzo (32), en un estudio controlado en hombres mayores con IGA, informó que el aporte diario de 1000 mg de vitamina E combinado con 1000 UI de vitamina C por cuatro semanas, disminuyen los niveles de factor de necrosis tumoral alfa e isoprostanos. Además, mejoran la

acción insulínica, al aumentar el metabolismo no-oxidativo de la glucosa (medida por clamp euglicémico hiperinsulinémico) con disminución de la glicemia, la insulinemia y los lípidos. No podemos ser optimistas con estos hallazgos pues se trata de estudios a muy corto plazo; se necesitan investigaciones prospectivas y prolongadas que controlen los niveles séricos de las vitaminas, para no llegar a cantidades que puedan ser tóxicas al organismo.

Por los potenciales efectos antiinflamatorios y autoinmunes del calcio y la vitamina D, en los últimos años se ha planteado que su mayor aporte en humanos disminuiría la incidencia de diabetes tipo 1 y posiblemente de tipo 2. Sin embargo, el exacto mecanismo de los efectos benéficos del sistema Ca-vitamina D no está dilucidado y se necesitan futuras investigaciones (33).

Todos los últimos antecedentes señalados abren nuevas perspectivas para la prevención farmacológica o no farmacológica de la DM2.

PREVENCIÓN DE DM2 EN ATENCIÓN PRIMARIA

Los resultados de las intervenciones terapéuticas comentadas en páginas anteriores, aportan evidencias inequívocas que la DM2 puede ser prevenida, o al menos retardada, en los individuos de alto riesgo de presentarla. Aceptada esta premisa, se plantea la necesidad de implementar planes de prevención a nivel de Atención Primaria de Salud. Esto parece factible y promisorio, ya que pese a las diferencias étnicas y culturales de las poblaciones estudiadas, en todas ellas se logró disminución del RR de diabetes.

La IDF en su consenso del año 2007 (3) aborda este tema y declara “que la intervención para retardar o prevenir la diabetes provocará una importante reducción de su incidencia, sus complicaciones y co-morbilidades”, y recomienda controlar los factores de riesgo modificables:

- en toda la población y
- en individuos en alto riesgo de presentar la DM2.

Para la prevención poblacional, la IDF sugiere organizar Planes Nacionales de Prevención de la Diabetes, adaptados a las condiciones culturales de cada país, los que incluyan a todos los grupos sociales organizados existentes y que incluso se inicien en las salas cunas, jardines infantiles y colegios. Los programas deben ser de amplia cobertura y orientados a controlar los dos principales factores modificables de riesgo, la obesidad y el sedentarismo; para ello todo el énfasis terapéutico estará dirigido a los cambios de estilo de vida. La Finnish Diabetes Association es la primera organización que ha implementado un plan de este tipo cuyos resultados se conocerán en el año 2010.

Los programas de prevención de DM2 a nivel primario en individuos de alto riesgo, consideran como primer paso su identificación a través de un cuestionario estandarizado, que incluye todos los factores de riesgo, comentados al comienzo de este artículo. Como una segunda etapa, la IDF recomienda realizar glicemias de ayuno y post-carga (medida del nivel de riesgo) e identificar a los intolerantes a la glucosa, tanto a los IGA como a los IG, a quienes se les debe indicar -al igual que a la po-

blación general- cambios en la alimentación y en la actividad física. En aquellos casos en que las modificaciones del estilo de vida no logran normalizar los niveles glicémicos, debe iniciarse terapia farmacológica con metformina 500 mg diarios.

No cabe duda que los logros de los programas de prevención de DM2 dependen del nivel cultural de las personas, el grado de educación, los conocimientos en salud, sus características psicológicas y la organización de los sistemas sanitarios. Los planes centralizados y con una malla bien estructurada, permiten pronosticar un mayor éxito para prevenir la DM2.

En Chile, la organización de los sistemas de salud públicos y privados y la existencia del plan de Garantías Explícitas en Salud (GES), de amplia cobertura nacional para toda la población, que incluso está orientado a la pesquisa de enfermedades crónicas, es en sí un excelente modelo, y permite implementar la prevención de la DM2 en la Atención Primaria de nuestro país. Lo que actualmente consideramos una necesidad, por ser la diabetes mellitus uno de nuestros problemas más importantes de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Joslin E. The prevention of Diabetes Mellitus. *JAMA* 1921; 76:79-84.
- Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diab Res and Clin Pract* 2007; 76: 317-326.
- Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. Internacional Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 451-463.
- Hu FB, Manson JB, Srampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345: 790-797.
- Durruty P, García de los Ríos M. Bases Bioquímicas y fisiopatológicas de la diabetes mellitus. En: García de los Ríos M, ed. Durruty P, co-ed. *Diabetes Mellitus*. Santiago, Chile: Arancibia Hnos 2003; 56-66.
- Butler A, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza R, Butler P. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-110.
- Holst JJ. The Claude Bernard Lecture, 2005: Glucagon-like peptide: from extract to agent. *Diabetologia* 2006; 49: 253-260.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725-731.
- Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, Bornstein SR, Schwarz PE. A simplified finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res* 2007; 39: 677-682.
- Karam JG, McFarlane SI. Prevention of type 2 DM: implications for adolescents and young adults. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5 (Suppl4): 980-988.
- Normas Técnicas Diabetes y Embarazo. Ministerio de Salud de Chile 1998.
- Durruty P. Laboratorio en la diabetes mellitus. En: García de los Ríos ed, Durruty P, co-ed. *Diabetes Mellitus*. Santiago, Chile: Arancibia Hnos 2003; 77-86.
- Ericksson KF, Lindgarden F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6 year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-898.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- 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.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Program shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2006; 49: 289-297.
- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson J, Hemio K. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673-1679.
- Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1783-1789.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, 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; 334:299-302
- Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister F. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 736-744.
- Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse R, Karasik A, Laakso M.

Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077.

23. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl1): S16-S17.

24. Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Roglitazone in the Prevention of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of glitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998; 19: 217-231.

25. The DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, 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: 1096-1105.

26. ACTos Now for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) Study. Tripathy D, Banerji MA, Bray GA, et al. *Diabetologia* 2008 ; 51 (Suppl 1): Abst 224.

27. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemic in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2008; 31:1-11.

28. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.

29. Swarbrick M, Havel P, Levin A, et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) with antisense oligonucleotides improves insulin sensitivity and increases adiponectin concentrations in monkeys. *Endocrinology*. First published ahead of print January 22, 2009 as doi:10.1210/en.2008-0085.

30. Van Dam R, Willett W, Manson J, Hu F. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 398-403.

31. Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A, and the JACC Study Group. The relationship between green tea intake and type 2 diabetes in Japanese adults. *Ann Inter Med* 2006; 144: 554-562.

32. Rizzo MR, Abbatecola AM, Barbieri M, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of combined administration of vitamin E and C in older persons with impaired fasting glucose: impact on insulin action. *J Am Coll Nutr* 2008; 27: 505-511.

33. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009; 35: 11-7.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con los laboratorios.