

Curso de la SEEN

PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A whole series of abbreviations and acronyms seem to have led to the conviction that type 2 diabetes mellitus is a disease that can and should be prevented. The DPS, DPP, DPP, STOP-NIDDM, XENDOS and TRIPOD studies have demonstrated that strategies based on promoting changes in lifestyle or pharmaceutical interventions can significantly reduce the incidence of new cases of type 2 diabetes mellitus. There are several arguments to support preventive interventions against type 2 diabetes. However, for prevention policies to achieve their objectives, they must be targeted at the right groups and carried out in an appropriate manner. Based on data from the above-mentioned studies, the present review discusses how to identify patients who are candidates to receive an intervention designed to prevent diabetes type 2. The advantages and disadvantages of lifestyle and pharmaceutical interventions are also discussed. Undoubtedly, the former are preferable. However, their implementation may lead us to modify certain organizational features of daily clinical practice. Finally, future directions in the prevention of type 2 diabetes mellitus are discussed.

Key words: Diabetes mellitus. Prevention. Obesity. Metformin. Acarbose. Orlistat. Lifestyle.

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2

J. VIDAL

Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Diabetes.
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

A golpe de siglas y acrónimos parece que hemos llegado al convencimiento de que la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que puede y debe prevenirse. Los estudios DPS, DPP, STOP-NIDDM, XENDOS y TRIPOD han demostrado que estrategias basadas en la promoción de cambios en el estilo de vida o farmacológicas pueden reducir de manera significativa la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2. Son diversas las razones que sustentan que debemos pasar a la acción en la prevención de la diabetes tipo 2. Sin embargo, debemos fijarnos en el quién y el cómo para que las políticas de prevención puedan alcanzar sus objetivos. Basándose en los datos de los estudios referidos anteriormente, en esta revisión se discute cómo identificar a los pacientes candidatos a recibir una intervención orientada a prevenir la diabetes tipo 2. Se discuten también las ventajas y los inconvenientes de las intervenciones sobre el estilo de vida y las farmacológicas. Sin duda, las primeras son las de elección. Sin embargo su implantación puede llevarnos a tener que replantear algunos aspectos organizativos de nuestra práctica clínica habitual. Finalmente, se discuten algunas líneas de futuro en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Prevención. Obesidad. Metformina. Acarbosa. Orlistat. Estilo de vida.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han publicado distintos estudios demostrando que la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es posible (tabla 1). El Diabetes Prevention Study (DPS)¹ y el Diabetes Prevention Program (DPP)² mostraron que intervenciones destinadas a introducir cambios en el estilo de vida se asociaban a una reducción del 58% en la tasa de aparición de nuevos casos de DM2. El propio DPP², el Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)³ el Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS)⁴ y el Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRIPOD)⁵ mostraron que la prevención de la enfermedad es posible también utilizando fármacos que, de un modo u otro, actúan sobre determinantes del metabolismo hidrocarbonado. Si bien, en general, los resultados con el empleo de fármacos fueron menos llamativos, los resultados de estos estudios sugerirían que metformina, acarbosa, orlistat y troglitazona (esta última actualmente retirada del mercado) serían alternativas terapéuticas que habría que considerar en la prevención de la DM2.

Correspondencia: Dr. J. Vidal.
Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jovidal@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 4-10-2004; aceptado para su publicación el 7-10-2004.

TABLA 1. Resumen estudios de prevención de la diabetes tipo 2

Efecto estudio	N	Grupos tratamiento	Seguimiento medio (meses)	Efecto intervención*
DPS	522	Control	38	
		Cambio EV		-58%
DPP	3.234	Placebo	34	
		Meformina		-31%
		Cambio EV		-58%
STOP-NIDDM	1.429	Placebo	36	
		Acarbosa		-25%
XENDOS	3.304	Cambio EV y placebo	48	
		Cambio EV y orlistat		-37%
		Placebo	30	-51%
TRIPOD	236	Troglitazona		

*Efecto de la intervención sobre la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 con relación al grupo control. EV: estilo de vida.

Con toda esa información parecería que ya es el momento de pasar a la acción. Sin embargo, antes de lanzarse a ello tal vez valga la pena abordar algunas cuestiones.

¿POR QUÉ VALE LA PENA PREVENIR LA DIABETES MELLITUS TIPO 2?

El simple hecho de que una enfermedad pueda prevenirse no es motivo suficiente para que deban ponerse en marcha políticas activas para ello. Sin embargo, en el caso de la DM2 sí existen argumentos que lo justifican. En primer lugar, la DM2 representa un importante problema sanitario en nuestro medio. Estudios realizados en diferentes ámbitos geográficos de España demuestran que la prevalencia de DM2 es elevada, y se sitúan alrededor del 5% de la población adulta⁵⁻⁷. Además, la alta y creciente prevalencia de obesidad, uno de los principales factores de riesgo para DM2, augura un número creciente de pacientes con esta enfermedad en el futuro. Por otra parte, una vez establecida, la DM2 conlleva una importante tasa de morbilidad y mortalidad. De hecho, en un porcentaje significativo de casos las complicaciones micro y macrovasculares características de la DM2 están presentes ya en el momento del diagnóstico clínico de la enfermedad puesto que llegamos tarde al diagnóstico⁸. Una vez establecida la DM2, a pesar de los intentos por optimizar el tratamiento dietético y farmacológico, la tasa de enfermedad cardiovascular es muy elevada en términos relativos^{9,10}. Finalmente, la alta prevalencia y las complicaciones asociadas se traducen en un importante aumento del coste sanitario¹¹.

El segundo argumento para considerar a la DM2 como atractiva para la prevención es que conocemos su historia natural y podemos identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad de manera sencilla y eficaz¹². Conocemos bien las fases que median entre la presencia de defectos en la acción y se-

TABLA 2. Criterios de inclusión de los pacientes incluidos en los estudios de prevención de la diabetes tipo 2

Estudio	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Glucemia en ayunas (mg/dl)	Glucemia tras 2 h SOG (mg/dl)
DPS	40-65	> 25	< 140	140-200
DPP	> 25	> 24	95-125	140-200
STOP-NIDDM	40-70	25-40	100-139	140-200
XENDOS	30-60	> 30	< 140	< 200
TRIPOD	> 18	-	< 140	-*

IMC: índice de masa corporal; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

*Se requería diabetes gestacional previa.

creción de insulina y la aparición de la enfermedad. Las tasas de conversión a DM2 en grupos con riesgo de desarrollar la enfermedad se han estudiado en distintas poblaciones¹³. En tercer lugar, a la luz de los estudios publicados parece que disponemos de estrategias de tratamiento que resultan útiles y son suficientemente seguras para ser aplicadas en personas, por otra parte, asintomáticas¹⁻⁵. En los siguientes apartados discutiremos con mayor profundidad estos 2 últimos puntos. De todos modos, a modo de cierre de este apartado podríamos concluir que, efectivamente, hay argumentos a favor de prevenir la DM2.

¿QUIÉNES SON LOS CANDIDATOS?

La obesidad, el sedentarismo, la edad avanzada, la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, pertenecer a determinados grupos étnicos, una historia familiar positiva de DM2 o una historia personal de trastorno del metabolismo hidrocarbonado son factores de riesgo reconocidos para desarrollar DM2¹⁴. De todos ellos probablemente los 4 primeros son los que mejor describen el fenotipo clínico del sujeto en quién uno pensaría como candidato a desarrollar DM2 en un futuro. En esta línea la mayor parte de estudios a que nos hemos referido anteriormente incluyeron pacientes con estas características¹⁻⁵. En los estudios DPS, DPP, STOP-NIDDM y XENDOS los pacientes presentaban una edad media entre 44 y 60 años y un índice de masa corporal en el rango de sobrepeso u obesidad (tabla 2). Sin embargo, en los 3 primeros estudios¹⁻³ los candidatos debían presentar otra característica fundamental: una tolerancia defectuosa a la glucosa (TDG). En el estudio DPS¹ los criterios de inclusión establecían una concentración de glucosa en plasma en ayunas inferior a 140 mg/dl y entre 140 y 200 a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). En el estudio DPP² y STOP-NIDDM³, además de un valor de glucosa tras la SOG diagnóstica de TDG, los pacientes debían presentar un valor de glucemia en ayunas de 95 a 125 y de 100 a 139 mg/dl, respectivamente. En los estudios XENDOS⁴ y TRIPOD⁵ la presencia de TDG no fue un criterio de inclusión; sin embargo, el 21 y el 69%, respectivamente, de los pacientes la presentaban. Así, podríamos concluir, tal como reflejan los consensos sobre prevención de

TABLA 3. Tasa de conversión a diabetes tipo 2 en distintas poblaciones según alteración inicial de la tolerancia a la glucosa

Población	Seguimiento (años)	TNG	GAA aislada	TDG aislada	GBA más TDG
PIMA	5	3,6	31,0	19,9	41,2
Islas Mauricio	5	4,7	21,6	20,8	38,1
Italia	11,5	7,2	9,1	32,5	44,4
Reino Unido	4,5	0,3	4,7	7,1	20,2
Brasil	7	20,2	64,3	67,6	72,7

TNG: tolerancia normal a la glucosa; GAA: glucemia alterada en ayunas; TDG: tolerancia defectuosa a la glucosa; GBA: glucemia basal alterada.

DM2, que los pacientes en quién hay mayor evidencia de que la DM2 puede prevenirse es en el grupo en quienes, además de otros factores de riesgo, existe ya una alteración en el metabolismo hidrocarbonado.

La definición de cuál es la alteración del metabolismo hidrocarbonado que debe estar presente para considerar a un sujeto candidato a tratamiento para la prevención de DM2 resulta más difícil. Como mencionamos anteriormente, la mayor parte de estudios de prevención de DM2 optaron por la presencia de TDG como criterio de inclusión. Sin embargo, las dificultades para la generalización de la SOG como método de cribado han llevado a sugerir que la identificación de candidatos se pueda realizar también a partir de la determinación de la glucemia en ayunas^{14,15}. Tanto el documento de consenso de la American Diabetes Association (ADA)¹⁴ como el de la International Diabetes Federation (IDF)¹⁵ dan a la glucemia basal alterada (GBA) como parámetro válido para identificar sujetos susceptibles de intervención. Sin duda identificar individuos con una alteración del metabolismo hidrocarbonado a partir de la glucemia basal debería ser más sencillo que utilizando una SOG. Sin embargo, de entrada, ello no es óbice para que ambas alteraciones puedan ser consideradas intercambiables.

La GBA y la TDG representan 2 estados intermedios entre la tolerancia normal a la glucosa y la diabetes, aunque entre ellos existen diferencias importantes¹⁵. Desde un punto de vista fisiopatológico tienen una base distinta. Mientras la GBA se asocia mayormente a defectos en la producción hepática de glucosa y secreción de insulina, la TDG se asocia principalmente a resistencia a la insulina. Epidemiológicamente, también existen diferencias. En general, la TDG es más frecuente que la GBA. Aunque existen variaciones según las poblaciones estudiadas, la TDG es más frecuente en mujeres en todos los grupos de edad mientras que la GBA es más frecuente en hombres sobre todo por debajo de los 60 años de edad. La GBA y la TDG también difieren en su asociación con enfermedad cardiovascular. La discusión sobre la asociación entre la GBA y la TDG con enfermedad cardiovascular va más allá de los objetivos de esta revisión. Sin embargo, podríamos resumirla diciendo que la asociación entre enfermedad cardiovascular y la TDG es más consistente que con la GBA^{15,16}.

A pesar de todas esas diferencias, hay un argumento fundamental para considerar a la GBA en el cribado de sujetos con riesgo de DM2. Diversos estudios demuestran que la GBA sí tiene un valor pronóstico para la aparición futura de DM2 (tabla 3). De hecho el valor pronóstico de GBA o TDG aisladas no resultó significativamente distinto en diferentes poblaciones estudiadas¹⁶. Ciento es que la GBA y la TDG a menudo coexisten en un mismo paciente y que cuando ello es así el riesgo de desarrollar DM2 es más elevado. En definitiva, aunque la GBA y la TDG identifiquen a 2 poblaciones con características algo distintas, ello no invalida teóricamente el uso de la GBA como herramienta de cribado para la prevención de la DM2. Digo teóricamente porque no hay estudios de prevención de DM2 dirigidos específicamente a pacientes con GBA aislada.

Aceptado que el cribado pueda hacerse con la determinación de la glucemia en ayunas o tras la SOG, quedarían algunos aspectos prácticos (no menores) por concretar. En primer lugar, en quién debe realizarse el cribado. A falta de programas institucionales de prevención de DM2, la recomendación de la IDF es identificar a individuos en población atendida¹⁶. La determinación de la glucemia por un método u otro estaría especialmente indicada en los pacientes que presenten los factores de riesgo para diabetes mencionados anteriormente. De esa práctica probablemente se derive no únicamente la detección de casos de GBA o TDG, sino también de un buen número de nuevos diagnósticos de DM2. Un segundo aspecto que se debe considerar es cómo definir uno y otro estado de alteración de la tolerancia a la glucosa. Sobre los valores de glucosa que definen a la TDG parece haber un buen grado de acuerdo: 140 a 200 mg/dl a las 2 h de una sobrecarga oral de 75 g de glucosa. Sobre los valores que definen a la GBA parece haber algo más de discusión. Los criterios de la ADA de 1997 definían la GBA como una glucemia plasmática en ayunas entre 110 y 125 mg/dl¹⁷. Sin embargo, en la revisión de la clasificación de la diabetes del año 2004 la ADA establece una glucemia de 100 mg/dl como criterio diagnóstico para GBA¹⁸. Los motivos para ello serían 2: por una parte, el valor de 100 mg/dl seguiría teniendo un valor predictivo de DM2 muy similar al punto de corte actualmente aceptado (110 mg/dl), y por otra, permitiría mejorar la sensibilidad en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar DM2. Con los criterios actuales la glucemia a los 120 min de la SOG tiene una mayor sensibilidad que la glucemia en ayunas. Esta discrepancia desaparecería considerando el valor de 100 mg/dl como criterio diagnóstico de GBA. En el documento de valoración de GBA y TDG de 2002, la IDF no se posicionó sobre el cambio de valores¹⁶. Tanto uno como otro estado de alteración de la tolerancia a la glucosa debe ser comprobado por repetición de la prueba. Así se hizo en el DPS, DPP y STOP-NIDDM antes de incluir a los

TABLA 4. Consenso ADA, NAASO, ASCN sobre las recomendaciones para cambios en el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2

Objetivos
Pérdida de peso 5%
Dieta
Déficit de 500 a 1.000 kcal/día
Mínimo
Mujeres: 1.000-1.200 kcal/día
Varones: 1.200-1.600 kcal/día
Composición
Hidratos carbono ≥ 50-60%, grasas ≤ 25-30%, proteínas 15%
Grasa saturada < 7%, monoinsaturada ≤ 20%, polinsaturada ≤ 10%
Colesterol < 200 mg/día
Fibra 25-30 g/día
Ejercicio
Iniciar: según deseos y habilidades del paciente
Seguir: 30-45 min, 3 a 5 días semana de actividad aeróbica moderada si es necesaria pérdida de peso:
≥ 1 h/día ejercicio moderado
≥ 30 min/día ejercicio intenso
Estrategias
Técnicas de modificación de la conducta
Cooperación con profesionales que lo faciliten (dietistas, educadoras, etc.)
Controles frecuentes (semanales o quincenales)

pacientes en el estudio. Se desconoce cuál es el significado de la GBA o la TDG en una sola ocasión¹⁵.

¿QUÉ TRATAMIENTO DEBE SEGUIRSE?

Basándose en la eficacia de los distintos estudios, la intervención de elección en la prevención de la DM2 son los cambios en el estilo de vida (tabla 1)¹⁻⁵. En el estudio DPS esta intervención se orientó hacia alcanzar una reducción del 5% o más del peso inicial, un consumo de grasa < 30% del aporte calórico diario, un consumo grasa saturada < 10% del aporte calórico diario, un consumo de fibra > 15 g/1.000 kcal y una actividad física moderada (30 min/día)¹. En el estudio DPP los objetivos del programa de cambio de hábitos fueron alcanzar una pérdida de peso del 7% o más y la realización de una actividad física moderada durante 150 min por semana². En esta línea la ADA, la North American Association for the Study of Obesity (NAASO) y la American Society of Clinical Nutrition (ASCN) han elaborado un documento de consenso sobre los objetivos que deberían perseguirse en el cambio de hábitos en la prevención de la DM2¹⁹ (tabla 4). Son muchos los estudios que avalan los beneficios de una pérdida moderada de peso²⁰. Una pérdida del 5 al 10% del peso inicial se ha asociado con una mejoría no únicamente en la prevención de la DM2, sino también en el control de otros factores de riesgo cardiovascular a menudo presentes en el paciente diabético. El documento de consenso recomienda para ello una restricción calórica de 500 a 1.000 kcal/día y un aumento de la actividad física de aproximadamente 45 min por día. A partir de los estudios publicados es difícil decidir si la dieta, el ejercicio o la pérdida de

peso son más importantes en la prevención de la DM2. De todos modos el alcance de una pérdida moderada de peso probablemente sea un buen marcador de que se están siguiendo las pautas marcadas.

El problema en relación con el cambio de hábitos es cómo conseguirlo. Tanto el DPS como el DPP dedicaron un esfuerzo al programa de hábitos que puede parecer irreal en nuestro medio. En el DPS los pacientes fueron visitados por una dietista 7 veces durante el primer año y una vez cada trimestre posteriormente. Además los pacientes recibieron consejo individualizado de cómo empezar con la actividad física y se les ofrecieron sesiones de actividad física con ese fin¹. En el DPP el esfuerzo fue aún mayor². Se ofrecieron 16 sesiones individuales para cambio de hábitos en las primeras 24 semanas del estudio. Posteriormente, se realizó una visita presencial y un contacto telefónico mensual. Además se ofrecieron sesiones de iniciación a la actividad física. Finalmente, aquellos que no alcanzaban sus objetivos tenían a su alcance recursos como comidas preparadas gratuitas e incentivos para matricularse en gimnasios y centros deportivos. De hecho incluso la intervención en el grupo control del DPP en algunos aspectos fue más intensa de lo habitual en el ámbito de la atención médica en nuestro medio². A la hora de fijar objetivos para el programa de cambio de hábitos el consenso de la ADA, NAASO¹⁹ aboga por fijar objetivos razonables y promover estrategias de autocontrol (registros de comidas y actividad física), control de estímulos, resolución de problemas. Sugieren un contacto semanal o quincenal, facilitar el contacto con dietistas y desarrollar el programa siempre en un ambiente que facilite las necesidades de la persona con obesidad.

A pesar de los recursos invertidos en el programa de cambio de hábitos en el DPS y el DPP, su éxito no fue espectacular. Tras 3 años de seguimiento, aproximadamente el 70% de los participantes en el DPP habían conseguido los objetivos de actividad física². Sin embargo, solamente el 38% mantenía una pérdida de peso del 5% tras aproximadamente 3 años de seguimiento². En el estudio DPS¹ el porcentaje de pacientes que perdió el 5% o más del peso inicial tras un año de tratamiento fue del 43%. Dicho porcentaje es claramente superior al 13% del grupo control, pero insuficiente para lo que desearíamos para una intervención sobre el estilo de vida. No existen estudios que hayan evaluado específicamente la tasa de éxito con la intervención sobre el estilo de vida propuesta en el consenso ADA/NAASO/ASCN. Aún siendo ésa la recomendación que deberíamos seguir, resulta fundamental conocer cuáles son los resultados de su implantación, ya que del éxito en la consecución de los objetivos del programa de cambio de hábitos dependerá la prevención de la DM2.

La metformina, la acarbosa y el orlistat han demostrado que también pueden ayudar a reducir la incidencia de nuevos casos de DM2 en sujetos con riesgo y por ello podrían considerarse potenciales herramientas

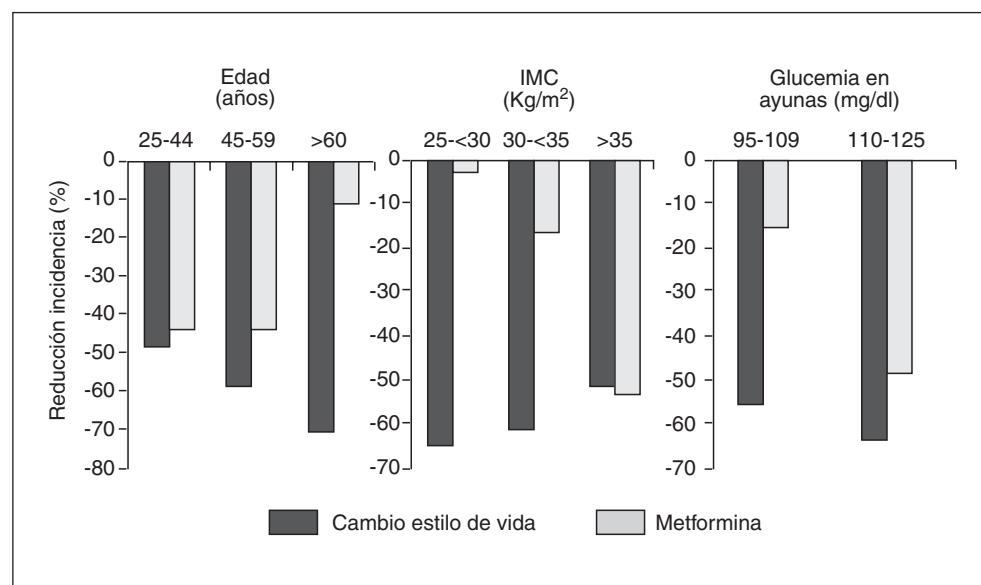


Fig. 1. Reducción en la incidencia de diabetes tipo 2 respecto al grupo control tras tratamiento con metformina o cambios en el estilo de vida, según las características de los pacientes (estudio DPP). IMC: índice de masa corporal.

terapéuticas. En el estudio DPP², el tratamiento con metformina se asoció con una reducción del 31% en la tasa de aparición de nuevos casos de DM2. En el STOP-NIDDM³ la reducción tras 3 años de acarbosa fue del 25%. Finalmente, el tratamiento con orlistat se asoció a una reducción del 37% en pacientes obesos⁴. La menor potencia en la reducción de nuevos casos de DM2 hace que, de entrada, el tratamiento farmacológico debiera considerarse de segunda elección. Un análisis más pormenorizado de los estudios nos llevará a concluir que, incluso en ese caso, el tratamiento debería reservarse para determinados grupos de pacientes. En el estudio DPP² el tratamiento con metformina fue especialmente efectivo en los pacientes más jóvenes, en los más obesos, y en aquellos con una glucemia en ayunas entre 110 y 126 mg/dl (fig. 1). La metformina fue sólo ligeramente efectiva en los pacientes de más de 60 años y con un índice de masa corporal (IMC) en el rango de sobrepeso. En el STOP-NIDDM⁴ la acarbosa fue eficaz en comparación con placebo en todos los subgrupos analizados. Sin embargo, el tratamiento fue especialmente útil en mujeres y en edades superiores a 55 años. Finalmente, en el estudio XENDOS⁵ el tratamiento con orlistat se asoció con una mayor reducción de la incidencia de nuevos casos de DM2 al analizar el subgrupo de pacientes con TDG (reducción de un 45%) en comparación con el total de la población incluida (reducción del 37%).

Así pues, ¿qué hacer si fracasa el programa de cambio de hábitos? Nuevamente en este caso no parece existir un claro consenso. Considerando lo expuesto en el párrafo anterior, en el documento de la IDF¹⁶ se sugiere considerar el tratamiento farmacológico si no se alcanzan los objetivos de cambio de estilo de vida. Por el contrario, el documento de consenso de la ADA

de 2004 concluye que, con las evidencias existentes, no hay datos que apoyen suficientemente el uso de tratamiento farmacológico como tratamiento único o coadyuvante en la prevención de la DM2¹⁵.

ASPECTOS DE FUTURO

Son muchas las preguntas que quedan por abordar en el campo de la prevención de la DM2. Una mejor definición de quiénes son los candidatos y la valoración de nuevas estrategias, son alguna de ellas. Una tercera es la valoración del impacto de los programas de prevención no únicamente sobre la aparición de DM2 sino también sobre la principal complicación de ésta, la enfermedad cardiovascular. Finalmente, la relación coste/eficacia de estos programas es, sin duda, un aspecto fundamental para la traslación de los resultados de ensayos clínicos a la práctica clínica diaria.

La necesidad de practicar una glucemia en ayunas o una SOG puede representar una limitación a la hora de implantar programas de prevención de DM2. Partiendo de datos clínicos se han propuesto algoritmos que permitirían identificar a pacientes con un riesgo elevado de desarrollar DM2^{21,22}. Sin duda, disponer de uno de estos mecanismos de selección favorecería realizar el cribado con determinaciones bioquímicas en un grupo más seleccionado de pacientes. Sin embargo, los estudios publicados sugieren que estos algoritmos podrían ser específicos para cada población.

En el futuro deberán validarse nuevas estrategias para el cambio de hábitos. Si la pérdida de peso moderada resulta clave, deberían evaluarse estrategias para conseguir un mayor porcentaje de pacientes con una pérdida ponderal significativa. El tratamiento con orlistat en el estudio XENDOS permitió aumentar el

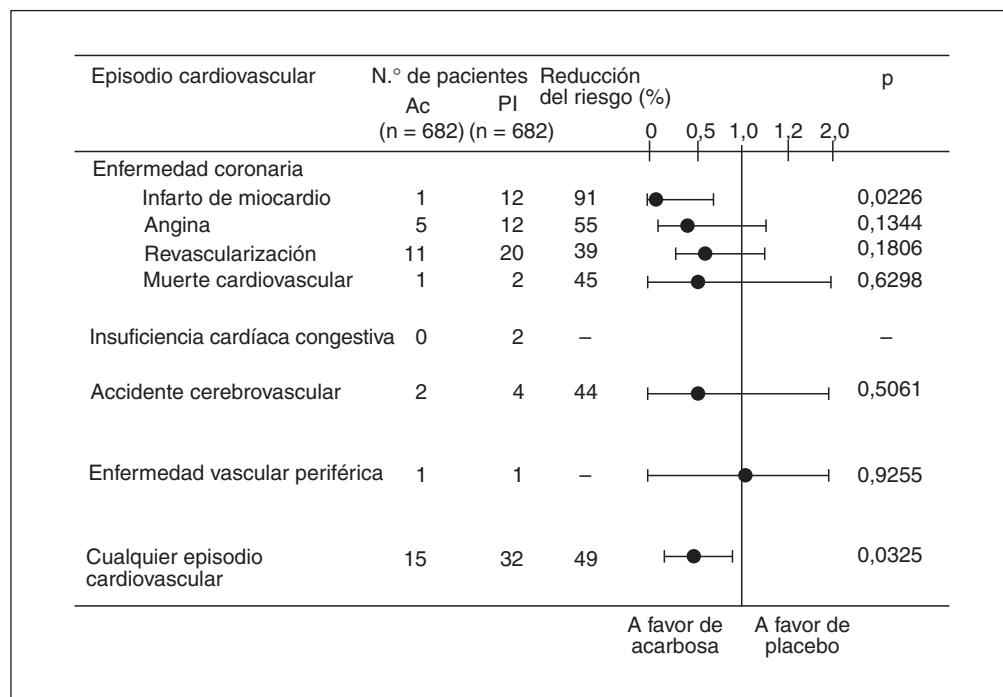


Fig. 2. Efectos de la intervención con acarbosa sobre la enfermedad cardiovascular en el estudio STOP-NIDDM. Ac: acarbosa; Pl: placebo.

porcentaje de pacientes que presentó una pérdida de peso superior al 5% de un 37,3% a un 52,8%. Sin duda, la combinación de otros fármacos con cambios en el estilo de vida es otra vía que hay que explorar. Finalmente, los nuevos fármacos secretagogos y sensibilizadores a la insulina son, sin duda, posibles estrategias que hay que evaluar. En este sentido, en los próximos años se esperan los resultados en prevención de DM2 de los estudios NAVIGATOR (nateglinida y valsartan) y DREAM (rosiglitazona y ramipril)²³. Evidentemente, tanto la implantación de las recomendaciones actuales como la de cualquier nueva propuesta deberá ir acompañada de un análisis de costes.

En último término, el tratamiento preventivo de la DM2 no busca únicamente evitar la elevación de la glucemia, sino también la de la enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte del paciente con DM2 y es, en gran parte, responsable del sobrecoste sanitario de la enfermedad⁸⁻¹¹. La mayoría de estudios de prevención publicados demostró que la intervención efectiva en la prevención de la DM2 se asociaba también a una mejoría en otros factores de riesgo cardiovascular^{1,3,4}. Sin embargo, hasta la fecha únicamente se han publicado los efectos de la intervención sobre episodios cardiovasculares con el tratamiento con acarbosa²⁴. En el estudio STOP-NIDDM el tratamiento con acarbosa se asoció con una reducción del 49% en la aparición de cualquier episodio cardiovascular y de hasta un 91% en el caso específico del infarto agudo de miocardio (fig. 2). Sin duda estos resultados son esperanzadores. El análisis de los datos a largo plazo del DPP y los de estudios como el NAVIGATOR (nateglinida y valsar-

tan), DREAM (rosiglitazona y ramipril) o el ORIGIN (insulina gárgliga) deberían aportarnos más luz sobre este aspecto fundamental.

Finalmente, quisiera abordar aunque sólo sea brevemente el coste-beneficio. Vaya por delante que hasta la fecha no existen estudios sobre las posibles implicaciones económicas de la implantación de programas de prevención de DM2 específicamente en España. Sin embargo, sí se han analizado los costes directos de la aplicación del programa DPP en países vecinos como Francia y Alemania²⁵. Los datos de dicho estudio sugieren que el coste de los programas de cambio en el estilo de vida no sería superior al farmacológico. Además, ambas estrategias serían rentables en términos de años libres de DM2 y años de vida ganados en comparación con no intervenir. A modo de resumen, el artículo concluye que las preocupaciones sobre el coste de la implantación de programas de prevención de DM2 no tienen mucho sentido, ya que no desarrollarlos se traducirá en una mayor prevalencia de DM2 en el futuro con las consecuencias económicas que ello conllevará para generaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuomilehto 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.
2. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
3. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbo-

- se for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
4. 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.
 5. Berkowitz K, Peters R, Kjos SL, Goico J, Marroquin A, Dunn ME, et al. Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes.* 1996;45:1572-9.
 6. Tamayo-Marcos B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Olivan JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care.* 1997;20:534-6.
 7. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:33-40.
 8. Botas P, Delgado E, Castano G, Díaz de Genu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med.* 2003;20:904-8.
 9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
 10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-31.
 11. Oliveira-Fuster G, Olvera-Márquez P, Carral-Sanlaureano F, González-Romero S, Aguilar-Diosdado M, Soriguer-Escófet F. Excess hospitalizations, hospital days, and inpatient costs among people with diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care.* 2004;27:1904-9.
 12. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:1744-66.
 13. Harris MI. Impaired glucose tolerance. Prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med.* 1996;13 Supl 2:S9-S11.
 14. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Supl 1:S47-54.
 15. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002;19:708-23.
 16. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes.* 2004;53:2095-100.
 17. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-97.
 18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27:S5-S10.
 19. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:257-63.
 20. Vidal J. Updated review on the benefits of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26 Supl 4:S25-8.
 21. Qiao Q, Lindstrom J, Valle TT, Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia. *Diabet Med.* 2003;20:1027-33.
 22. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med.* 2002;136:575-81.
 23. Maggioni AP, Latini R. RAAS Inhibitors in the cardiovascular continuum: what is still missing? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004;18:311-20.
 24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laiakso M, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
 25. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Spinias GA, Shaw JE, Zimmet PZ. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland, and the United Kingdom. *Clin Ther.* 2004;26:304-21.