
Pasos hacia la prevención primaria de la diabetes mellitus tipo II.

Algunas consideraciones epidemiológicas.

Hermes Flórez.

Diabetes Research Institute, University of Miami, School of Medicine, FA, USA e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: diabetes tipo II, intolerancia a la glucosa, prevención, epidemiología.

Resumen. La Diabetes mellitus tipo II o Diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), constituye una de las enfermedades crónicas más comunes en los EE.UU. y a nivel mundial, con más del 7% de la población adulta afectada. En los EE.UU., la DMNID es aún más frecuente en personas de edad avanzada y en algunos grupos étnicos y raciales, tales como: Latino-Americanos, Africano-Americanos, Asiático-Americanos y de las Islas del Pacífico, y en los Nativo-Americanos, en los cuales puede afectar entre el 10% y el 50% de la población adulta. Sin embargo, la DMNID diagnosticada es tan sólo la "punta del iceberg" en la epidemia de intolerancia a la glucosa. La condición prediabética de Tolerancia Glucosada Alterada (TGA) es más frecuente que la DMNID y, además de constituir un factor de riesgo para el desarrollo de DMNID, la TGA se asocia a mayor riesgo de enfermedad macrovascular. Los progresos recientes en el conocimiento sobre la etiología e historia natural de la diabetes mellitus hacen que la prevención primaria de la DMNID puede ser una realidad. Esta puede implementarse: a) a través de una estrategia de la población en general, modificando factores ambientales y de estilo de vida que favorecen al desarrollo de DMNID; b) mediante una estrategia en "población de alto riesgo", enfocando las medidas preventivas sólo hacia aquellos individuos o grupos de alto riesgo para DMNID. Esta última estrategia corresponde al Programa de Prevención de la Diabetes, que con el respaldo del Instituto de la Diabetes, Enfermedades Digestivas y del Riñón de los EE.UU. se está llevando a cabo en 25 centros a nivel nacional, con el propósito de evitar o retardar el desarrollo de la DMNID en aquellas personas que tienen alto riesgo para la misma por tener condición prediabética de TGA. Así mismo, este estudio evaluará

si las intervenciones seleccionadas pueden no sólo prevenir el desarrollo de la DMNID, sino también disminuir la frecuencia de eventos cardiovasculares y la presencia de la magnitud de los factores de riesgo cardiovascular que acompañan tanto a la DMNID como a la TGA. Un total de 4000 participantes voluntarios serán reclutados provenientes de grupos poblacionales de alto riesgo para el desarrollo de DMNID: individuos con historia familiar de DMNID, personas de edad avanzada, individuos con sobrepeso, mujeres con historia de diabetes gestacional, integrantes de algunos grupos étnicos y raciales de riesgo. A fin de ser elegibles para este estudio, los participantes deben ser mayores de 25 años con Tolerancia Glucosada Alterada documentada, con cifras de glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 140 mg/dl y entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g. de glucosa (PTGO). Las tres intervenciones para el estudio fueron seleccionadas con base en la eficacia potencial de las mismas para mejorar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa que caracterizan el estado de TGA y tomando en cuenta la seguridad y tolerabilidad de las mismas. A saber: modificación intensiva en el estilo de vida que procura una dieta saludable para alcanzar y mantener una pérdida de al menos un 7% del peso corporal del individuo al momento de iniciar su participación en el estudio, y aumentar el gasto calórico en al menos 700 kcal por semana adicionales y terapias con medicamentos tales como la biguanida Metformina o la tiazolidinediona Troglitazone. A los participantes de estos últimos grupos, incluyendo al grupo placebo-control, se les proporcionarán recomendaciones generales de estilo de vida, incluyendo orientaciones sobre ejercicio y dieta saludables. Cada participante será evaluado clínicamente cada 3 meses determinándosele glicemia en ayunas cada 6 meses y prueba de tolerancia glucosada oral cada año. A todos los participantes se les hará seguimiento durante 3 años después de concluido el período de reclutamiento del estudio, por lo cual el seguimiento de un participante sería como mínimo de 3 años y máximo 6 años. El parámetro principal de evaluación en el DPP será el desarrollo de DMNID de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (glicemia en ayunas ≥ 140 mg/dl o glucosa plasmática a las 2 horas de la Sobrecarga oral de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl, confirmada con dos evaluaciones en cada caso). Los parámetros secundarios de evaluación se han enfocado en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo para la misma, en los cambios en la secreción y sensibilidad insulínicas, obesidad, nivel de actividad física, ingesta de nutrientes, calidad de vida, y el desarrollo de eventos adversos. El análisis económico del costo de las intervenciones en el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP), incluyendo el costo del proceso de pesquisa, será realizado como parte del estudio. Posteriormente, se estimará de manera prospectiva el costo beneficio de la prevención de la diabetes y sus complicaciones.

Steps toward primary prevention of type II diabetes mellitus.*Invest Clin 38(1): 39 - 52, 1997.***Key words:** type II diabetes, impaired glucose tolerance, prevention, epidemiology.

Abstract. Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), or type II diabetes is rapidly becoming one of the most common chronic disease in the United States and worldwide, with more than 7% of the adult population affected. NIDDM is even more common in the elderly and in minority population including Hispanic Americans, African Americans, Asian and Pacific Island Americans, and Native Americans. In these populations, NIDDM may be present in 10% to as much as 50% of the adult population. However diagnosed NIDDM is only the tip of the iceberg of an epidemic of glucose intolerance. Impaired glucose intolerance (IGT) is even more prevalent than NIDDM; and in addition to be a major risk factor for the development of NIDDM, IGT is associated with an increased risk of macrovascular disease. Recent advances in research into the etiology and natural history of diabetes have increased the knowledge to such an extent that primary prevention of NIDDM is becoming a reality. This primary prevention can be implemented a) through a population strategy, i.e. changing the lifestyle and environmental determinants that are known to be risk factors for diabetes, and b) through high-risk strategy, i.e. targeting preventive measures only at those specific individuals or groups that are at high risk for the future development of NIDDM. The latter is the strategy of the Diabetes Prevention Program (DPP), a clinical study sponsored by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease in USA. Twenty five centers were selected to participate in this program. The purpose of DPP is prevent or delay the development of NIDDM in those persons who are at high risk because they have IGT. DPP will also evaluate if the interventions selected to prevent the development of NIDDM can decrease the frequency of cardiovascular events and the occurrence and magnitude of the cardiovascular risk factors that accompany NIDDM and IGT. Four thousand volunteers will be recruited from populations known to be at particular high risk for IGT and NIDDM including the following: elderly, overweight individuals, persons with family history of NIDDM, women with history of gestational diabetes, and minority populations. In order to be eligible, persons who are older than 25 years will have to demonstrate IGT with plasma glucose levels 100-139 mg/dl fasting and 140-199 mg/dL two hours after a 75 g OGTT. Three study intervention were selected based on their potential efficacy in ameliorating abnormal glucose metabolism in IGT and on their safety and tolerable profile of side-effects. The interventions include: intensive lifestyle intervention which focuses on a healthy diet to achieve and main-

tain at least a 7% loss of body weight and an increase in caloric expenditure of at least 700 kcal per week. The drug therapy interventions include the biguanide metformin and the thiazolidinedione troglizotone. Standard lifestyle recommendations, which include conventional instructions regarding diet and exercise, will be provided to all participants, including a placebo treated group which will serve as the control group for the study. After randomization, participants will have quarterly evaluations and have, in addition, a fasting plasma glucose at semi-annual visits and a 75 g OGTT at annual visits. All participants will be followed for three years after the study-wide closing date for recruitment, resulting in 3 to 6 years of participant follow-up. The primary outcome is the development of NIDDM according to WHO criteria (fasting plasma glucose level 140 mg/dL or 2 - hour plasma glucose 200 mg/dL after a 75 g OGTT). Secondary outcome will focus on cardiovascular disease and its risk factors and change of glycemia, insulin secretion and sensitivity, obesity, physical activity and nutrient intake, quality of life, and the occurrence of adverse events.

Recibido: 7-1-97. Aceptado: 17-2-97.

La Diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID), conocida también como Diabetes mellitus tipo II, ha llegado a constituirse en una de las enfermedades crónicas más comunes en los EE.UU. y a nivel mundial, con más del 7% de la población adulta afectada.

Durante los años 60 y 70, la prevalencia de diabetes aumentó dramáticamente en los EE.UU. (aproximadamente 50% cada 7 años), posiblemente por un desplazamiento en la edad de la población y producto también de una evaluación más acuciosa. En ese mismo país, la incidencia de diabetes llegó a estabilizarse en la pasada década (4% de aumento desde 1980) (1) y actualmente es de 600.000 nuevos casos por año. Sin embargo, la incidencia a nivel mundial, y especialmente en países en vías de desarrollo, está aumentando constantemen-

te. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que al parecer se está presentando una "epidemia de diabetes" la cual está fuertemente relacionada a cambios en el estilo de vida y en la economía (2).

En los EE.UU., la DMNID es aún más frecuente en personas de edad avanzada y en algunos grupos étnicos y raciales, tales como: Latino-Americanos (Hispanos), Africano-Americanos (Negros), Asiático-Americanos y de las Islas del Pacífico, y en los Nativos (v.g. Indios Pima). En estos grupos poblacionales la DMNID puede afectar entre el 10% y el 50% de la población adulta.

DMNID COMO PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

La diabetes se acompaña de una serie de complicaciones crónicas que finalmente conducen a la

mayoría de los casos de ceguera, insuficiencia renal y amputaciones de miembros inferiores en la población adulta de los EE.UU. (3). Adicionalmente, las personas con DMNID tienen 2 a 4 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que el resto de la población.

En varios países del mundo (incluyendo a Venezuela y a los EE.UU.) la diabetes se encuentra entre las primeras 10 causas de muerte de la población general, siendo en los EE.UU. la causa subyacente en más de 40.000 muertes/año y la causa contribuyente en otras 300.000 muertes/año.

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DMNID

La DMNID diagnosticada es tan sólo la "punta del iceberg" en la epidemia de intolerancia a la glucosa. La condición prediabética de Tolerancia Glucosada Alterada (TGA) es aún más frecuente que la DMNID (11% de la población adulta afectada para la primera en comparación con 7% para la última).

La TGA representa un estado menos severo de anormalidades en el metabolismo de la glucosa, con cifras de glicemia entre los niveles normales y los francamente diabéticos (según criterios de la OMS).

Además de constituir un factor de riesgo para el desarrollo de DMNID, la TGA se asocia a mayor riesgo de enfermedad macrovascular (coronaria, cerebrovascular y arterial periférica). Sin embargo, la TGA no se asocia a las complicaciones

microvasculares específicas de la diabetes (retinopatía, nefropatía o neuropatía) (4).

Aproximadamente 30% a 40% de las personas con TGA desarrollarán DMNID en el futuro, siendo la tasa de progresión anual desde TGA hacia DMNID del 1% al 5%, variando de acuerdo a cada grupo poblacional en particular (5, 6).

Entre los factores de riesgo que aumentan la frecuencia y la tasa de progresión desde TGA hacia DMNID merecen especial mención: las altas cifras de glicemia en ayunas y post-sobrecarga (7), la historia familiar de DMNID (8), la obesidad (9), el pertenecer a algunos grupos étnicos (10), etc.

En la TGA (la cual precedería el desarrollo de DMNID) se presenta una disminución en la captación periférica de la glucosa debido a una menor sensibilidad a la acción de la insulina, fenómeno conocido también como Insulino-Resistencia (IR).

Se ha descrito que la IR se asocia a la obesidad, sin embargo, otros factores no bien definidos aún (tales como los genéticos) pueden predominar como causa de la IR en la DMNID. Por otra parte, en paciente delgados con DMNID, se ha señalado que un defecto en la secreción de insulina en las células del páncreas pudiera ser la causa principal de la intolerancia a la glucosa (en lugar de la IR).

De cualquier modo, independientemente de los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la DMNID, se ha establecido que la obesidad y la inactivi-

dad física, junto a otros factores, se asocian a un mayor riesgo de TGA y DMNID en varios grupos poblacionales (11, 12, 13). Así pues, se ha reportado que los cambios en la dieta (más "occidental") y el estilo de vida más sedentario, con el consecuente aumento en la masa corporal, es responsable del desarrollo de la DMNID en poblaciones "recientemente industrializadas" y grupos de inmigrantes que previamente tenían una menor prevalencia de DMNID (14, 15). Por tanto, puede considerarse que algunos factores que contribuyen al desarrollo de la diabetes son "potencialmente reversibles".

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DMNID

A pesar del papel particular y muchas veces determinante de los factores genéticos en el desarrollo de la DMNID, el inicio de la misma pudiera prevenirse o retardarse, es decir, algunas intervenciones pudieran retrasar o evitar la progresión desde la condición de TGA hacia DMNID.

Los progresos recientes en el conocimiento sobre la etiología e historia natural de la diabetes mellitus hacen que la prevención primaria de la DMNID pueda ser una realidad. Hasta ahora sólo algunos estudios han intentado evaluar medidas para la prevención primaria de la misma; sin embargo la información disponible hasta la fecha es en gran parte indirecta y debe ser evaluada en estudios de prevención a gran escala o en programas de prevención en la comunidad.

La **prevención primaria** ha sido definida como todas aquellas medidas diseñadas para disminuir la incidencia de una enfermedad determinada en una población, mediante la reducción de los factores de riesgo que promueven su inicio. Por tanto, considerando que la DMNID es una enfermedad multifactorial, las medidas para una prevención efectiva deben tomar en cuenta simultáneamente varios factores potenciales de riesgo. Así pues, la prevención primaria de la DMNID pudiera implementarse: a) a través de una estrategia en la población en general, modificando los determinantes y de estilo de vida que constituyen factores de riesgo para DMNID; b) mediante una estrategia en "población de alto riesgo", enfocando las medidas preventivas sólo hacia aquellos individuos o grupos de alto riesgo para el desarrollo futuro de diabetes (16). Esta última estrategia será descrita más adelante en el **Programa de Prevención de la Diabetes** (Diabetes Prevention Program o DPP, por sus siglas en inglés).

La prevención de una enfermedad requiere la participación de varios sectores de la comunidad, además por supuesto del sector salud. El personal de salud tiene un papel primordial en la difusión de información oportuna y bien fundamentada al público en general, a través de sus habilidades de liderazgo en la comunidad y del contacto con los pacientes; así mismo debe ser su responsabilidad mediante ese mismo liderazgo, el participar en el de-

sarrollo de políticas nacionales y regionales en salud enfocadas hacia esa prevención.

Algunas actividades conducentes a la prevención de la diabetes se han iniciado en varios países, sin embargo, para lograr la prevención primaria de la misma se necesitan técnicas y programas novedosos, cuidadosamente diseñados y bien evaluados (16).

MEDIDAS DE INTERVENCION PARA PREVENIR LA DMNID

A) En la población en general: que tendría como propósito el desplazar las cifras promedio de glicemia de la población hacia valores normales (más bajos).

Si se considera que en algunas poblaciones ha sido tanto posible como efectiva la disminución de los factores de riesgo para enfermedad coronaria (hábito tabáquico, hipertensión arterial, aumento de colesterol sérico, etc) (17), del mismo modo sería razonable considerar que un estilo de vida saludable también reduciría el riesgo de DMNID. De hecho, a nivel de la comunidad, no hay muchas diferencias entre las medidas para la prevención de la DMNID y para la prevención de la enfermedad coronaria. Además, puesto que la enfermedad coronaria es una de las principales complicaciones asociadas a la DMNID, cualquier programa de prevención a gran escala para DMNID debe integrar igualmente actividades para la prevención de la enfermedad coronaria.

B) En la población de alto riesgo: potencialmente la prevención primaria de DMNID es importante en individuos con historia familiar positiva de DMNID, en personas con edades entre los 40 y 65 años (en algunos grupos poblacionales hasta 75 años), en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, en pacientes con hipertensión arterial, en individuos obesos y físicamente inactivos.

El factor de predicción más apropiado para el desarrollo de diabetes en estos grupos de alto riesgo, además de la predisposición genética *per se*, es el grado de intolerancia a la glucosa; por tanto estos individuos deben ser evaluados para determinar si tienen Tolerancia Glucosada Alterada (TGA); de ser esta su condición, es necesario proporcionar una orientación, educación en salud y tratamiento apropiados que les ayuden a mejorar su estado metabólico. Entre las recomendaciones para personas con alto riesgo para DMNID es oportuno mencionar (16):

- el control de peso en los obesos,
- el aumento de la actividad física,
- la regulación de la dieta evitando la ingesta de un exceso de calorías,
- el reemplazo de los carbohidratos simples (que se absorben rápidamente) por carbohidratos complejos y alimentos ricos en fibra.
- la reducción de la ingesta de grasa saturada,
- la disminución de la glucosa

- plasmática usando agentes anti-diabéticos orales,
- la pesquisa apropiada en aquellos individuos con predisposición genética.

Estudios de Intervención en el Comportamiento (Dieta y Ejercicio)

Las asociaciones observadas entre los cambios en el estilo de vida y la obesidad, con la progresión desde TGA hacia DMNID sugieren que las intervenciones que disminuyen estos factores de riesgo pueden reducir el desarrollo de DMNID.

La intervención en la dieta, bajo la forma de restricción calórica y en el consumo de grasas, así como los programas que aumentan el ejercicio y los niveles de actividad física han demostrado ser efectivos en mejorar los niveles de glucosa plasmática en personas con DMNID (18).

El "Estudio de Malmo" demostró, en aquellos individuos con TGA que participaron en un programa de ejercicios durante 6 años, una reducción de aproximadamente 50% en el desarrollo de DMNID en comparación con un grupo control de individuos con TGA no sometidos a dicha intervención (10,6% de los primeros desarrollaron DMNID en comparación con 28,6% de los segundos) (19).

Un estudio reciente, aunque no-controlado, que se llevó a cabo en Nueva Zelanda demostró que un programa desarrollado para disminuir la grasa y azúcar de la dieta,

aumentar la fibra, disminuir de peso y aumentar la actividad física (media hora tres veces por semana), es capaz de mejorar la tolerancia glucosada en los individuos con TGA expuestos a esta intervención (20). Sin embargo, 3 de los 22 participantes de este estudio que completaron el programa durante 2 años desarrollaron DMNID (tasa del 6,8% anual). Del mismo modo, en un estudio clínico controlado en individuos chinos con TGA sometidos a ejercicio y dieta durante 6 años se demostró recientemente una reducción en el riesgo de desarrollar DMNID (21).

Aunque estos estudios proporcionan una base para la eficacia de las intervenciones en el estilo de vida conducentes a disminuir el desarrollo de DMNID, la aplicación práctica de estos métodos a lo largo del tiempo en poblaciones a riesgo para DMNID no ha sido establecida. Varios estudios con dieta y pérdida de peso han demostrado que la reducción de peso se ha mantenido hasta por 2 años, pero relativamente pocos estudios han seguido a los participantes por más tiempo.

Estudios de Intervención Farmacológica

Los estudios que han evaluado el impacto de los agentes hipoglucémicos en los individuos con TGA han sido pocos, de corta duración y en general de poco poder estadístico.

La metformina fue evaluada en el "Estudio de Whitehall" (7) en un

diseño de 2 x 2 con dieta; no se observó ningún beneficio adicional durante los 5 años del estudio, aunque probablemente el mismo tenía poco poder estadístico.

El estudio francés "BIGPRO" está evaluando actualmente los efectos de la metformina sobre la insulino-resistencia (IR), intolerancia a la glucosa, y factores de riesgo cardiovascular en individuos que fueron seleccionados con base en su cociente cintura-cadera (CCC) como indicativo de mayor IR. Los resultados preliminares han mostrado una reducción en el peso y en los niveles de insulina con la metformina (850 mg dos veces al día), pero no se ha observado una diferencia significativa en los lípidos o en la glicemia entre el grupo tratado con metformina y el grupo placebo (control) (22).

Otro estudio reciente ha documentado la eficacia de la metformina para disminuir la glicemia en sujetos con DMNID, sin producir una ganancia de peso o una hipoglicemia significativa (lo cual se ha observado en pacientes con DMNID tratados con sulfonilureas) (23).

Otros agentes farmacológicos que mejoran la tolerancia glucosada incluyen: los inhibidores de la alfa-glucosidasa, las tiazolidinedionas, y la insulina misma; sin embargo estos agentes no han sido evaluados en estudios clínicos de suficiente magnitud y duración para determinar su eficacia en la prevención de la DMNID en individuos con TGA.

Recientemente se reportó que la tiazolidinediona troglitazona es efectiva para aumentar la sensibilidad

insulínica y disminuir la glicemia en ayunas y post-sobrecarga en individuos obesos normoglicémicos y en pacientes con TGA (24).

¿ES NECESARIO UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA DIABETES?

El enorme costo humano y económico que acompaña a la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) y lo difícil que resulta tratarla de manera eficiente una vez que la misma se ha desarrollado, hacen que la prevención de la DMNID sea apropiada como política de salud.

En 1993 los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) de los EE.UU., específicamente el Instituto de la Diabetes, Enfermedades Digestivas y del Riñón, sometieron una solicitud de propuestas para un estudio con el objetivo de prevenir el desarrollo de la DMNID en la población adulta de los EE.UU. (25), con énfasis en algunos grupos étnicos y raciales en los cuales la DMNID tiene mayor prevalencia. Un total de 25 centros fueron seleccionados inicialmente para participar en este estudio, entre los cuales se encuentra la Universidad de Miami (Instituto de Investigaciones en Diabetes conjuntamente con el Departamento de Epidemiología y Salud Pública). Es oportuno mencionar que en el equipo de investigación en estudio en esa Institución, está colaborando un miembro del personal docente de la Universidad del Zulia, en el marco

de un programa de intercambio científico-académico.

OBJETIVOS DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE LA DIABETES

El principal objetivo del Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) es evitar o retardar el desarrollo de la DMNID en aquellas personas que tienen alto riesgo para la misma por tener la condición pre-diabética de Tolerancia Glucosada Alterada (26).

Así mismo, este estudio evaluará si las intervenciones que han sido diseñadas y seleccionadas para mejorar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa que caracterizan el estado de TGA, pueden no sólo prevenir el desarrollo de la DMNID, sino también disminuir la frecuencia de eventos cardiovasculares y la presencia y magnitud de riesgo cardiovascular que acompañan tanto a la DMNID como a la TGA.

POBLACION DEL ESTUDIO

Un total de 4000 participantes voluntarios (aproximadamente 160 por centro) serán reclutados provenientes de grupos poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de DMNID, entre los cuales se encuentran: individuos con historia familiar de DMNID, personas de edad avanzada, individuos con sobrepeso, mujeres con historia de diabetes gestacional, integrantes de algunos grupos étnicos y raciales (latino-americanos, africano-americanos,

asiático-americanos y de las islas del pacífico, nativo-americanos, etc).

A fin de ser elegibles para este estudio, los participantes deben ser mayores de 25 años con TGA documentada, con cifras de glucosa plasmática en ayunas entre 100 y 140 mg/dl, y entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (prueba de tolerancia glucosada oral).

Se tratará de lograr que aproximadamente el 50% de la población del estudio esté integrada por los grupos étnicos y raciales de alto riesgo ya mencionados y que cerca del 20% de los participantes sean mayores de 65 años de edad.

INTERVENCIONES DEL ESTUDIO

Las tres intervenciones para el DPP fueron seleccionadas con base en la eficacia potencial de las mismas para mejorar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa que caracterizan el estado de TGA, y tomando en cuenta la seguridad y tolerabilidad de las mismas (menores efectos adversos). De este modo las intervenciones del DPP incluyen: modificación intensiva en el estilo de vida (dieta-ejercicio) y dos terapias farmacológicas.

La **intervención intensiva en el estilo de vida** procura una dieta saludable para alcanzar mantener una pérdida de al menos un 7% del peso corporal del individuo al momento de iniciar su participación en el estudio, y aumentar el gasto calórico en al menos 700 Kcal por semana adicionales. Por supuesto, los in-

tentos en la modificación de la dieta y del ejercicio serán flexibles y tomarán en cuenta los patrones culturales del individuo, de modo que sean aceptados por la comunidad específica en la cual se pondrá en práctica.

Las terapias con medicamentos comprenden la biguanida **Metformina** y la tiazolidinediona **Troglitazona**. A los participantes de estos grupos, incluyendo al grupo placebo-control, se les proporcionarán recomendaciones generales de estilo de vida, incluyendo orientaciones sobre ejercicio y dieta saludables (Etapa I del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol).

DISEÑO DEL ESTUDIO

El DPP será un ensayo clínico controlado y aleatorio. Los participantes seleccionados serán estratificados de acuerdo al centro y serán asignados a uno de los 4 grupos de intervención, para lo cual se tiene previsto un periodo de reclutamiento de 3 años a fin de lograr los 4000 voluntarios para el estudio. Las intervenciones con medicamentos serán a doble ciego y controlados con placebo.

Después de ser asignado al grupo de intervención cada participante será evaluado clínicamente cada 3 meses y se realizarán en cada uno determinación de la glicemia en ayunas cada 6 meses y prueba de tolerancia glucosada oral (75 g de glucosa) cada año. A todos los participantes se les hará seguimiento durante 3 años después de

concluido el periodo de reclutamiento del estudio, por lo cual el seguimiento de un participante sería como mínimo de 3 años y máximo 6 años.

El parámetro principal de evaluación en el DPP será el desarrollo de DMNID de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (glicemia en ayunas 140 mg/dl o glucosa plasmática a las 2 horas de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa 200 mg/dl, confirmada con dos evaluaciones en cada caso).

Los parámetros secundarios de evaluación se han enfocado en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo para las mismas, en los cambios en la secreción y sensibilidad insulínicas, nivel de actividad física, ingesta de nutrientes, calidad de vida y la ocurrencia de efectos adversos.

COSTO EFECTIVIDAD DE LA PREVENCIÓN DE LA DMNID

El análisis de costo-efectividad es una forma de comparar diversos tratamientos para una enfermedad, tomando en cuenta tanto la eficacia de la intervención como el costo de la misma. Existe en la actualidad una tendencia a asignar los limitados recursos para el sector salud considerando el costo-efectividad de cada tratamiento (27).

El análisis económico del costo de las intervenciones en el DPP, incluyendo el costo del proceso de pesquisa, será realizado como parte del estudio. Posteriormente, se estimará se manera prospectiva el cos-

to-beneficio de la prevención de la diabetes y sus complicaciones.

EL DPP UN PROGRAMA PARA UN FUTURO MEJOR

Una esperanza para nuestros pacientes y sus familiares surge con este Programa de Prevención de la Diabetes. Una luz también para los profesionales de la salud y los investigadores que estamos dedicando nuestras vidas para brindar bienestar y paz a nuestra comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- HARRIS M.I., HADDEN W.C., KNOWLER W.C., BENNETT P.H.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma levels in U.S. Population aged 20-74 years. *Diabetes* 1987; 36:523-534.
- 2- KING H., REWERS M.: Diabetes in adults is now a Third World Problem. The WHO AD Hoc Diabetes Reporting Group. *Bulletin World Health Organization* 1991; 69:643-648.
- 3- NATHAN D.M.: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:1676-1685.
- 4- ERIKSON J., FRANSSILA A., EKSTRAND A., SALORANTA C., WIDEN E., SCHALIN C., GROOP L.: Early metabolic defects in persons at risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321:337-343.
- 5- NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-1057.
- 6- SAAD M.F., KNOWLER W.C., PETTIT D.J., NELSON R.G., MOTT S.M., BENNET P.H.: The natural history of impaired glucose tolerance in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; 319:1500-1506.
- 7- JARRET R.J., KEEN H., FULLER H., McCARTNEY M.: Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ("borderline diabetes"). *Diabetologia* 1979; 16:25-30.
- 8- BEATY T.H., NELL J.V., FAJANS S.S.: Identifying risk factors for diabetes in first degree relatives of non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* 1982; 115(3):380-397.
- 9- KADOWAKI T., MIYAKE Y., HAGURA R., et al.: Risk factor for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984; 26:44-49.
- 10- ZIMMET P.: Type II (non insulin dependent) diabetes-an epidemiological overview. *Diabetologia* 1982; 22:399-411.
- 11- MANSON J.E., RIMM E.B., STAMPFER M.J. et al.: Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338:774-778.
- 12- MANSON J.E., NATHAN D.M., KROLEWSKI A.S., STAMPFER

- MJ., WILLER W.C., HENNEKES CH.: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992; 268:63-67.
- 13- KNOWLER W.C., PETTIS D.J., SAVAGE P.J., BENNET P.H.: Diabetes Incidence of Pima Indians: contribution of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981, 133:144-156.
- 14- KING H., ZIMMET P., RAPER L.R., BALKAU B.: Risk factors for diabetes in three Pacific populations. *Am J Epidemiol* 1984; 119:396-409.
- 15- FUJIMOTO W., LEONETTI D., KINYOUN J. et al.: Prevalence of complications among second-generations Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. *Diabetes* 1987; 36:730-739.
- 16- TUOMILEHTO J., TUOMILEHTO-WOLF E., ZIMMET P., ALBERTI K.G.M.M., KEEN H.: Primary prevention of diabetes. In *International Textbook of Diabetes Mellitus* 1992; p. 1655-1673.
- 17- PUSKA P., TUOMILEHTO J., SALONEN J. et al. The North Karelia Project. Evaluation of a comprehensive program for control of cardiovascular disease in North Karelia, Finland. Copenhagen: WHO/EURO, 1981, 1972-1977.
- 18- DOAR J.W.H., WILDE C.E., THOMPSON M.E., SEWELL P.F.J.: Influence of treatment with diet alone on oral glucose tolerance test and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Lancet* 1975; 1:1263-1266.
- 19- ERIKSON K.F., LINDGARDE F.: Prevention of Type II diabetes mellitus by diet and physical exercise: The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34:891-898.
- 20- BOURN D.M., MANN J.I., Mc SKIMMING B.J., WALDRON M.A., WISHART J.D.: Impaired Glucose Tolerance and NIDDM: does lifestyle intervention program have an effect. *Diabetes Care* 1994; 17:1311-1319.
- 21- PAN X., GUANWEI L., YING-HUA H., JIXING W., BENNET P.H., HOWARD B.J.W.: Effect of dietary and/or exercise interventions on incidence of diabetes in 530 subjects with IGT-The Da Quing IGT and diabetes study. *IDF Federation Congress Program* 1994; Abstract 489.
- 22- RUDNICH A., FONTBONNE A., SAFAR M. and the BIGPRO Study Group. The effect of Metformin on the metabolic anomalies associated with android type body fat distribution. Results of the BIGPRO trial. *Diabetes* 1994; 43 (Suppl 1):150A.
- 23- DE FRONZO R.A., GOODMAN A.M.: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33:541-549.
- 24- NOLAN J.J., LUDVIK B.,

- BEERDSEN P., JOYCE M., OLEFSKY J.: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331:1188-1193.
- 25- FUJIMOTO W.Y.: Can NIDDM be prevented?. *The Diabetes Preventions Program. Practical Diabetology* 1996, 10-15.
- 26- THE DIABETES PREVENTION PROGRAM. Information for Health Care Providers. National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases, 1996.
- 27- EASTMAN R.C., JAVITT J.C., HERNAN W.H., DASBACH E.J., HARRIS M.I.: Prevention Strategies for Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus: An Economic Perspective. In *Diabetes Mellitus*, 1996. p 621-630.