

Fundación Alberto J. Roemmers

Diabetes
Mellitus Tipo 2
Diagnóstico, Predicción
y Prevención

Buenos Aires
1997

Diabetes Mellitus Tipo 2

Diagnóstico,
Predicción y
Prevención

Actas del Simposio organizado por la
Fundación Alberto J. Roemmers
el día 18 de Noviembre de 1997
en el
Hotel Caesar Park de Buenos Aires.

Editor: Dr. Manuel Luis Martí.

Buenos Aires
1997

Libro de edición argentina.

Es propiedad.

Derechos reservados.

© por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Buenos Aires, Argentina.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Impreso en Argentina.

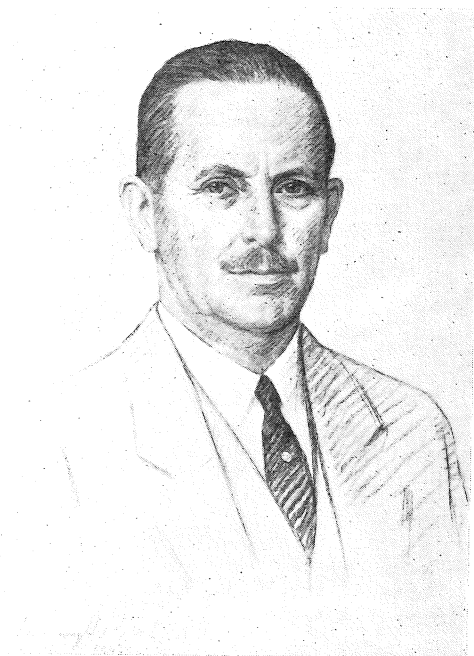
Printed in Argentina.

Libro de distribución gratuita.

ÍNDICE

Introducción	11
Nuevos criterios de la Organización Mundial de la Salud y de la Asociación Norteamericana de Diabetes para la Clasificación y el Diagnóstico de la Diabetes.	
Paul Zimmet	17
Predicción y Prevención primaria de la Diabetes Mellitus Tipo 2.	
Richard F. Hamman	65
Prevención de la Diabetes Mellitus: Una perspectiva global de la Salud Pública.	
Hilary King	121
Albuminuria (Micro y Macro): Su significación y tratamiento.	
Peter H. Bennett	143
La Prevención y el tratamiento del síndrome metabólico múltiple.	
Eveline Eschwege, A. Charles, B. Bal y D. Simon ...	161
Dislipidemia en Diabetes Tipo 2 y su manejo para prevenir complicaciones cardiovasculares.	
Pablo Aschner	185





Alberto J. Roemmers
1890 - 1974

Fundación Alberto J. Roemmers

Creada en 1975 por
**Doña Candelaria N. Wolter de Roemmers
y sus hijos.**

Presidente

Dr. Horacio H. Rubio

Vicepresidente

Dr. Enrique E. Müller

Secretario

Dr. Manuel Luis Martí

Vocales

Dr. Julio A. Bellomo

Dr. Rodolfo Hess

Dr. Miguel de Tezanos Pinto

Fiscalizadores

Dr. Eduardo L. Billinghamurst

Dr. Carlos Montero

**Simposio Internacional sobre
Diabetes Mellitus
no insulino dependiente.
Diagnóstico, Predicción y Prevención.**

Presidente

Dr. Peter Bennett.

Coordinador

Dr. Manuel Luis Martí.

Secretario

Dr. Julio César Bragagnolo.

Comité Directivo Honorario

Dr. Julio Libman (Rosario).

Dr. Félix Ernesto Puchulu.

Dr. Maximino Ruiz.

Dr. Saúl Senderey.

Dr. Néstor A. Serantes.

Dra. Martha S. de Sereday.

Dr. Isaac Sinay.

Invitados Extranjeros

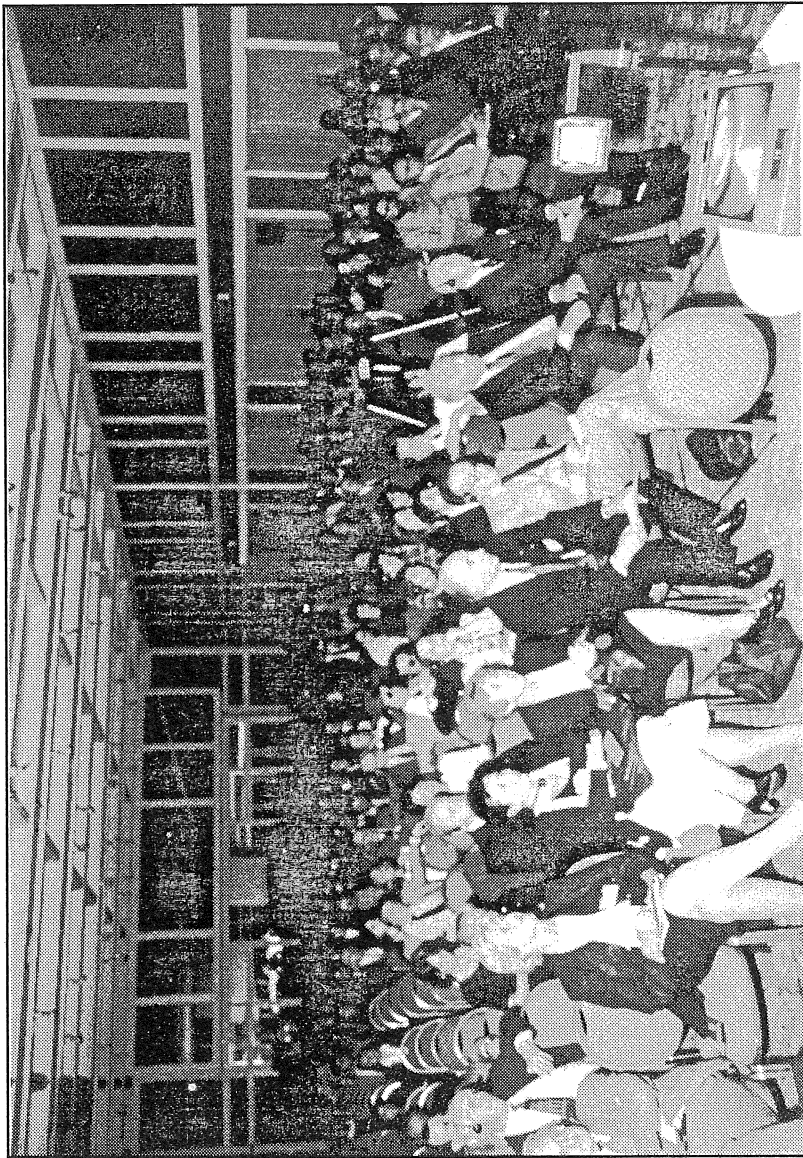
Dr. Paul Zimmet (Victoria, Australia).
Dr. Richard Hamman (Denver, U.S.A.).
Dra. Eveline Eschwege (París, Francia).
Dr. Hilary King (Ginebra, Suiza).
Dr. Pablo Aschner (Bogotá, Colombia).

Comité Científico Honorario

Dr. Jorge Alvariñas.
Dr. José Badía.
Dr. Guillermo E. Burlando.
Dr. Lucio Cicchitti. (Mendoza).
Dra. Mónica Damiano.
Dr. Rubén De Marco. (La Plata).
Dr. Aidilio Fabiano. (Santa Fé).
Dr. Mauricio Jadzinsky.
Dr. León Litwak.
Dra. Yolanda Lombardo. (Santa Fé).
Dr. Carlos A. Markmann.
Dra. Marcela Moser.
Dr. Roberto Pupi.
Dr. Rolando Salinas.
Dra. Susana Salzberg.
Dr. Isaías Schor.
Dr. Pedro Tesone.
Dr. Adolfo V. Zavala.



Dr. Peter Bennett, Presidente del Simposio



Vista de la concurrencia al Simposio

Introducción.

La Diabetes Mellitus no insulino-dependiente, cuya sinonimia actual a partir de una propuesta de la American Diabetes Association, es la de Diabetes Tipo 2, es una de las enfermedades de mayor prevalencia en el mundo ya que afecta a cerca de 200 millones de personas. Este número es muy probable que se duplique en las próximas décadas, en razón de lo que se ha denominado “explosión demográfica de la Diabetes Tipo 2”, cuyas causas no están perfectamente definidas.

La Argentina, cuenta con una escuela diabetológica nacida a partir de grandes investigadores sobre el tema, tales como Houssay y Leloir, en el campo experimental, y Escudero, desde la Clínica.

Teniendo en cuenta estos hechos, la Fundación Alberto J. Roemmers organizó el 18 de Noviembre de 1997, un Simposio Internacional en los Salones del Hotel Caesar Park, de Buenos Aires, en el que se trató el Diagnóstico, la Predicción y la Prevención de la Diabetes no insulino-dependiente. Presidió el mismo, el Dr. Peter Bennet, el diabetólogo mejor conocido en el mundo a partir de sus trabajos sobre la epidemiología de la Diabetes y sus características clínicas, en los indios Pima, una raza aborígen norteamericana que reside en el estado de Arizona y presenta una forma de Diabetes Tipo 2 muy característica, con alta prevalencia en su población.

Acompañaron al Dr. Bennett en el Simposio un grupo de relevantes diabetólogos que se dieron cita en Buenos Aires, viniendo desde distintas latitudes.

Así el Dr. Richard F. Hamman, de Denver, Colorado, U.S.A., conocido por sus profundos trabajos epidemiológicos en las poblaciones inmigrantes de los Estados Unidos. El Dr. Paul Zimmet, de Melbourne, Australia, famoso por sus estudios sobre los naurúes de la Polinesia y Director del Instituto Internacional de Diabetes.

El Dr. Hilary King llegó desde Ginebra, en donde ocupa la Sección de Diabetes en la División de Enfermedades no comunicables de la Organización Mundial de la Salud. La Dra. Eveline Eschwege es Directora de la reconocida Unidad 21 del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) de Francia, desde donde ha dirigido los más trascendentes estudios sobre Epidemiología de la Diabetes en Europa. El Dr. Pablo Aschner, Subdirector Científico de la Asociación Colombiana de Diabetes y Vicepresidente del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes, es un reconocido investigador que se ha ocupado de los factores de riesgo que acompañan a la enfermedad. Durante el Simposio, los invitados extranjeros dictaron sus relatos y, a continuación, formaron parte de distintas mesas redondas que permitieron el intercambio de opiniones y la formulación de preguntas.

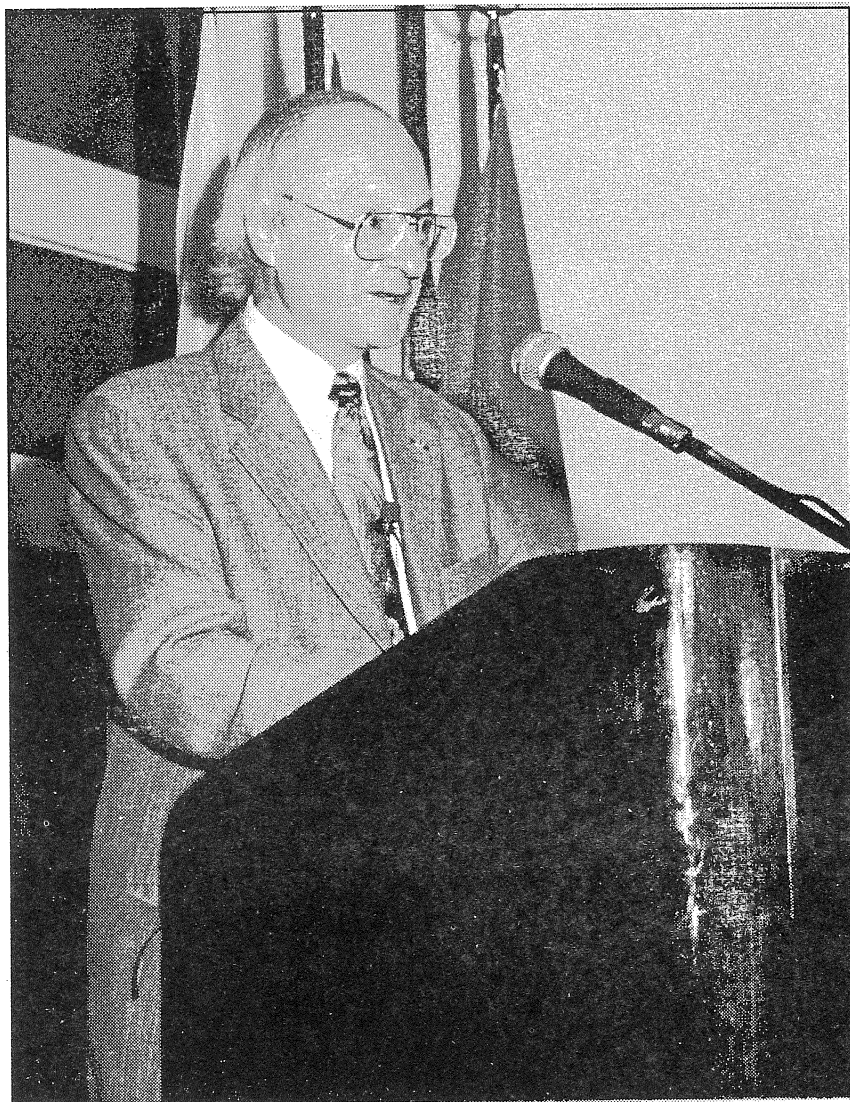
Las Mesas Redondas fueron presididas por la Dra. Mar-

tha S. de Sereday, el Dr. Félix E. Puchulu, el Dr. Maximino Ruiz y el Dr. Pedro Tesone; formaron parte de las mismas los Dres. Mercedes Traversa, Isaac Sinay, Félix M. Puchulu, Julio César Bragagnolo, Alicia Elbert, Mauricio Jadzinsky y Adolfo V. Zavala.

Confirmando las expectativas, los disertantes expusieron sus temas con brillantez y profundidad, en tanto en las Mesas Redondas hubo un fructífero intercambio de opiniones y experiencias.

Se analizaron los nuevos criterios para la Clasificación y el Diagnóstico de la Diabetes, las posibilidades de diagnóstico de la enfermedad, así como su predicción y prevención, teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados a la misma.

Más de seiscientos médicos argentinos siguieron con atención las sesiones e intervinieron en los debates, poniendo de manifiesto el interés que existe sobre el tema y el alto nivel de los profesionales que concurrieron al Simposio.



Dr. Paul Zimmet

Dr. Paul Zimmet

(Melbourne, Australia).

Es Director del International Diabetes Institute, de Melbourne y Profesor de Diabetes de la Universidad de Monash.

Ha publicado más de 450 trabajos sobre epidemiología, y aspectos biológicos y moleculares de la interacción herencia - ambiente, en la génesis de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente.

Sus trabajos sobre la Diabetes en las poblaciones de las islas del Océano Pacífico han contribuido al conocimiento de la Diabetes no insulino dependiente.

Se ha dedicado asimismo a la predicción de la Diabetes insulino dependiente.

Es Miembro del Expert Committee on Diabetes, del Expert Committee on the Prevention of Diabetes y Co-Chairman de la World Health Organization Study Group on the Classification of Diabetes Mellitus.

NUEVOS CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y DE LA ASOCIACIÓN NORTEAMERICANA DE DIABETES PARA LA CLASIFICACIÓN Y EL DIAGNOSTICO DE LA DIABETES

Profesor Paul Zimmet AM MD PhD FRACP

Instituto Internacional de Diabetes, Melbourne, Australia

Antecedentes

La diabetes mellitus se conoce desde hace siglos, sin embargo, a medida que nos aproximamos al siglo XXI, nuestra comprensión de la diabetes es todavía seriamente incompleta. Esto trae consecuencias muy importantes para la investigación, el manejo clínico y la prevención, especialmente porque la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o la diabetes mellitus Tipo 2 se ha vuelto epidémica en muchos países en vías de desarrollo y en grupos de condición socio-económica muy baja en países desarrollados como, por ejemplo, los norteamericanos nativos, los mexicano-norteamericanos, los afronorteamericanos y los aborígenes australianos.

Un dilema adicional que debemos enfrentar es la cuestión de cómo definir una enfermedad y, por cierto, cómo convencer a una persona de que tiene un problema, cuando puede no haber ningún signo externo de la presencia de dicho problema. ¿Cuál es la mejor manera de definir los valores límite para efectuar un diagnóstico en individuos asintomáticos?

En la actualidad, justificamos los criterios sobre la base del riesgo de complicaciones microvasculares que pueden presentarse o no 15 a 20 años después del diagnóstico. No obstante, aquí tenemos un ejemplo excelente de cómo el diagnóstico basado en criterios relativamente «moderados» pueden tener un impacto importante en una sociedad ya que la diabetes tiene consecuencias sociales, económicas y de salud importantes para el individuo y para la sociedad. Más adelante comentaremos las variaciones propuestas de los criterios de diagnóstico y sus consecuencias.

Una perspectiva histórica

Hay mucho para aprender de la historia y la diabetes no es la excepción de la regla. Dos médicos indios - Chakrata y Susruta (600 A.C.) tienen el mérito de haber sido los primeros en reconocer que la diabetes no era un trastorno individual. Reconocieron dos formas de la enfermedad, aunque la mayoría de las descripciones de la bibliografía antigua se relaciona probablemente con lo que hoy conocemos como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID).

La historia nos ofrece muchos más ejemplos de la mención temprana que científicos y médicos famosos, tales como Galeno, Avicena, Paracelso y Maimónides, hicieron de la diabetes. ¡El gran médico de la antigüedad y erudito talmúdico Maimónides (1135-1204) tiene el mérito de haber sido el fundador de la disciplina

de epidemiología de la diabetes! Maimónides, un gran viajero, al igual que el Presidente de este Congreso, el Dr. Bennett, observó durante sus viajes que la diabetes rara vez se veía en los países europeos de clima "frío" mientras que se presentaba con frecuencia en los países "cálidos" de África.

Más allá de la epidemiología y en relación con la práctica clínica, en sus escritos médicos probablemente describía medicinas potenciales para el tratamiento de la impotencia causada por la diabetes cuando observaba lo siguiente:

"Es un secreto maravilloso que ninguna persona ha descripto (hasta ahora): tomar un litro de aceite de zanahoria, un litro de aceite de rábano, un cuarto litro de aceite de mostaza, mezclarlos y agregar un litro de hormigas vivas de color azafrán. Colocar el aceite al sol durante cuatro a siete días y luego utilizarlo. Masajear el pene durante tres o dos horas antes de mantener relaciones sexuales. Luego lavarlo con agua tibia y permanecerá erecto aún después de la eyaculación. Nunca se ha preparado nada comparable con este propósito."

Dado el serio trauma emocional de la impotencia debida a neuropatía diabética y el costo de los tratamientos tanto tradicionales como quirúrgicos, ¡una fórmula tan sencilla puede resultar muy atrayente!

A comienzos del siglo XX, era evidente que habla muchas personas a quienes se podía calificar de diabéticos, pero que, por lo general, eran «asintomáticas».

Luego, en 1936, Himsworth propuso que había por lo menos dos tipos clínicos de diabetes, sensible a la insulina e insensible a la insulina y sugirió que la primera se debía a una deficiencia de insulina. Algunos diabéticos necesitaban insulina para sobrevivir, mientras que era claro que había otro grupo que no necesitaba insulina. Más tarde, en 1939, en las Conferencias Goulstonian, Himsworth declaró:

“La diabetes mellitus es una enfermedad en la que la lesión principal es una disminución de la capacidad de los tejidos de utilizar glucosa...se refiere tanto a la deficiencia de insulina como a la insensibilidad a la insulina, aunque es posible que ambos factores puedan actuar simultáneamente.”

Esta fue una observación extremadamente importante y aguda, basada en la prueba clínica sin disponer de ensayos sofisticados para medir la insulina. No obstante, las observaciones sagaces y cruciales de Himsworth se confirmaron con el desarrollo de un bioanálisis para determinar el nivel de insulina, realizado por el científico australiano Bornstein. Bornstein demostró que no había insulina medible en la sangre de los individuos que padecían de diabetes juvenil, pero que existía en la sangre de las personas afectadas por la forma de diabetes que comienza en la madurez. ¡Bornstein desarrolló un bioanálisis en ratas que se habían vuelto muy sensibles a cantidades minúsculas de insulina inyectada por medio de la administración de aloxano, por hipofisectomía

y por adrenalectomía! El descubrimiento de un radioinmunoensayo para determinar el nivel de insulina, que les aseguró el Premio Nobel a Berson y a Yalow una década más tarde, confirmó las observaciones de Bornstein.

De allí en más, hubo una difundida aceptación de los términos diabetes de «comienzo juvenil» y de «comienzo en la madurez» como una afirmación del concepto de que había por lo menos 2 formas principales de la enfermedad que parecían diferenciarse por el momento del inicio de la enfermedad en la vida del paciente. Estas dos formas se designaron más tarde como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

La herencia fue claramente evidente en ambas formas de diabetes, pero los estudios familiares y los análisis genealógicos demostraron ser tan confusos que la diabetes pronto se conoció como la “pesadilla del genetista” probablemente debido a la ahora bien establecida heterogeneidad de etiologías aun dentro de las dos formas principales.

Clasificación de la diabetes - ¡una (r)evolución sin interrupciones!

Exposición razonada de una clasificación ordenada

Un requerimiento importante para la investigación epidemiológica y clínica ordenada, y por cierto para el

tratamiento y la prevención de ambas formas principales de diabetes es una clasificación apropiada. Además, un hito en el proceso de comprensión de la etiología de la enfermedad y del estudio de sus antecedentes naturales y de la investigación de la genética es la capacidad de identificar y de diferenciar sus varias formas. ¡Si el genetista no cuenta con grupos homogéneos, es probable que todo estudio de los genes implicados en una forma de diabetes sea imperfecto, de igual modo que todos los estudios clínicos de nuevos tratamientos!

La clasificación contemporánea de la diabetes y otras categorías de intolerancia a la glucosa, basada en la investigación científica de este síndrome heterogéneo, fue desarrollada en 1979 por grupos de trabajo internacionales, por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) de los Institutos Nacionales de Salud, EE. UU. y la Comisión de Expertos en Diabetes de la Organización Mundial de la Salud en 1980. El sistema de clasificación del Grupo Nacional de Datos de Diabetes y de la Organización Mundial de la Salud incorporó datos de la investigación realizada durante varias décadas previas, que establecieron con claridad que la diabetes era un grupo de trastornos etiológica y clínicamente heterogéneo que tienen en común la hiperglucemia. La prueba a favor de esta heterogeneidad incluye de manera abrumadora lo siguiente:

- existen muchos trastornos diferentes, la mayoría de los cuales son individualmente raros, en los que la hiper-

glucemia es una característica;

- existen grandes diferencias en la prevalencia de las dos formas principales de diabetes entre los diversos grupos étnicos de todo el mundo;
- la intolerancia a la glucosa presenta características clínicas variables, por ejemplo, las diferencias entre delgados, propensos a la cetosis, con DMID y obesos, sin cetosis, con diabetes resistente a la insulina;
- los estudios genéticos e inmunológicos demuestran que, en los europeos, los tipos de diabetes que comienzan fundamentalmente en la juventud o en la madurez son entidades distintas;
- un tipo de diabetes que no requiere de insulina en los jóvenes, la diabetes de los jóvenes de comienzo en la madurez (MODY) que se hereda de un modo autosómico dominante, es claramente diferente de la clásica DMID de comienzo agudo en los jóvenes;
- en los países tropicales, la diabetes tiene diversas manifestaciones clínicas, que incluyen la pancreatitis fibrocalcificante y diabetes relacionada con la desnutrición.

La primera Comisión de Expertos de la O.M.S. en Diabetes Mellitus se llevó a cabo en Ginebra en 1964. El informe de este grupo incluye uno de los primeros

intentos de consenso internacional para establecer una clasificación. La Comisión decidió:

“... hacer las siguientes recomendaciones firmes, sobre la base de la edad de comienzo reconocida, que pareció ser el único medio confiable de clasificación de uso universal.”

La clasificación sugerida por este grupo fue realmente el primer intento de lograr cierto consenso internacional sobre los criterios de diagnóstico y clasificación del síndrome de la diabetes. La manera en que las cosas cambiaron desde ese entonces y la edad de comienzo como índice de clasificación resultan poco claras.

Se propusieron varios conjuntos de criterios de nomenclatura y de diagnóstico para la diabetes, incluido el intento de 1964, sin embargo, la categorización sistemática existe desde hace sólo algo más de 15 años. Aun como yo las presenté, las deliberaciones del grupo de la O.M.S. de 1996 se están preparando como un trabajo consensual para ser debatido a nivel mundial antes de finalizar una clasificación de la diabetes que sustente las necesidades de la investigación y de la práctica clínica hacia el siglo XXI.

Recientemente, la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA) publicó los hallazgos fundamentales de ese grupo en el Informe de la Comisión de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (ver la bibliografía seleccionada).

El cuestionario formulado por los grupos de trabajo de la ADA y de la O.M.S. incluyen las siguientes preguntas. ¿Es la diabetes un trastorno inconexo o una creación artificial y debemos considerarla como parte de un continuo de distribuciones de glucemia? ¿Los criterios de diagnóstico deben basarse en concentraciones plasmáticas de glucosa con riesgo de complicaciones microvasculares tales como la retinopatía y la nefropatía o la mortalidad cardiovascular? ¿La insulina plasmática o el péptido C, anticuerpos de GAD, IAA y ICA 512 o, por cierto, los marcadores genéticos HLA y no HLA deben usarse para ayudar a establecer una clasificación? Cada una de estas preguntas fue el tema de un debate internacional intensivo y si los expertos reconocidos no pueden decidir, entonces ¡qué se supone que el médico promedio debe pensar!

El estado actual de la clasificación de la diabetes

Categorías principales de hiperglucemia

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica con trastornos del metabolismo de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas que son el resultado de defectos de la secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas. Los efectos de la diabetes mellitus incluyen daño, disfunción e insuficiencia de varios órganos vitales a largo plazo.

En 1985, el Grupo de Estudio de la Diabetes Mellitus de la O.M.S. propuso una clasificación que, aunque no es ideal, se ha adoptado internacionalmente. Había 2 tipos

principales, DMID o diabetes Tipo 1 y DMNID o diabetes Tipo 2 y varias formas menos importantes desde una perspectiva numérica (Tabla 1). Se reconoció que la DMID y la DMNID eran bastante heterogéneas, en particular la DMNID.

(Tabla 1 - Clasificación de la O.M.S. de 1985)

Esa clasificación de la diabetes fue siempre controvertida. No fue un gran problema en los niños, pero constituyó, por cierto, un desafío importante para los investigadores y para los clínicos en cuanto al diagnóstico de la diabetes en los adultos, en particular, en los adultos jóvenes. La clasificación fracasó en sus intentos de asignar a un individuo tratado con insulina pero que no se puede demostrar que es insulino dependiente.

En ese momento se introdujo una nueva categoría de riesgo, la insuficiencia de tolerancia a la glucosa (IGT). Con la inclusión de la insuficiencia de tolerancia a la glucosa se reconoció que existía una zona de incertidumbre diagnóstica en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT), entre lo que era claramente tolerancia normal a la glucosa y diabetes. Muchos individuos con insuficiencia de tolerancia a la glucosa desarrollaron consecuentemente diabetes manifiesta. La introducción de la categoría de insuficiencia de tolerancia a la glucosa tuvo otras consecuencias importantes para la gente con intolerancia a la glucosa. Hasta 1980, se les diagnosticaba diabetes a las personas cuyos valores de glucosa

plasmática a las dos horas de una carga de glucosa eran de 7,8 mmol/l (140 mg%) a 11 mmol/l (199 mg%). La nueva categorización los rescató de una enfermedad que limitaba el seguro de vida, ciertos trabajos y otras penas sociales en algunos países.

En cuanto a la clasificación de la O.M.S. de 1985, en el momento en que se propuso, la Comisión de la O.M.S. reconoció que sería necesario reverla a la luz de la investigación en curso. La clasificación de la O.M.S. de 1985 se aceptó ampliamente y se usó a nivel internacional aunque es un arreglo entre una clasificación clínica y una etiológica. Sin embargo, continuaron los pedidos para examinar las recomendaciones de la NDDG y de la O.M.S. y en un editorial algo extremoso publicado en *Diabetes Care* en 1990, Abourizk y Dunn declararon que “se necesita una clasificación revisada para el cumplimiento más amplio de los objetivos establecidos por la NDDG en 1979. Para los clínicos, los docentes y los investigadores, la revisión debe ir más allá de la distinción limitada de Tipo 1^{1/2}, También debe considerar la naturaleza dinámica de las fases de la diabetes. Observamos la necesidad de rever la clasificación hito de la NDDG. Estamos preparados para la NDDG II.”

Su deseo se cumplió con optimismo a través de la publicación del informe reciente de la ADA, en el que la clasificación de la diabetes mellitus se basa en los estadios de la tolerancia a la glucosa con una subclasificación complementaria de acuerdo con el tipo etiológi-

co. Kuzuya y Matsuda propusieron los conceptos para la nueva clasificación estadificadora/etiológica en un excelente artículo que se consideró provocador, publicado en *Diabetes Care* en febrero de 1997. Sus propuestas buscaban separar claramente los criterios relacionados con la etiología y aquéllos relacionados con el grado de deficiencia de insulina o de acción de la insulina y definir a cada paciente sobre la base de estos dos criterios.

¿Cuáles son las variaciones sugeridas recientemente por la ADA, variaciones que en lo fundamental tienen posibilidades de ser recomendadas por la Organización Mundial de la Salud en el ansiado informe?

Nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud y de la ADA.

La clasificación sugerida recientemente es diferente debido a que introduce estadios clínicos de hiperglucemia y tipos etiológicos (Figura 1). La clasificación según tipos etiológicos es el resultado del nuevo conocimiento de las causas de hiperglucemia incluida la diabetes.

Ver Figura 1

La estadificación actual propuesta refleja que todo tipo etiológico de diabetes puede experimentar diversas fases clínicas (asintomáticas y sintomáticas) o progresar hasta ellas durante sus antecedentes naturales. Además, los individuos pueden moverse en cualquiera de las direcciones, de estadio a estadio.

La clasificación de estadios recientemente propuesta:

La nueva clasificación propone que la hiperglucemia, sin considerar la causa precedente, se puede subcategorizar de la siguiente manera:

- *Tolerancia a la glucosa (IGT) e hiperglucemia en ayunas insuficientes:* la insuficiencia de tolerancia a la glucosa se consideró una clase en la clasificación previa de la O.M.S. pero actualmente se categoriza como un estadio en los antecedentes naturales de los trastornos del metabolismo de los carbohidratos. Actualmente se reconoce un estadio llamado “Insuficiencia de hiperglucemia en ayunas” ya que estas personas también parecen tener un riesgo mayor de progresar hacia la diabetes y enfermedad macrovascular.
- *Con requerimiento de insulina para sobrevivir* (correspondiente a la clase clínica anterior de diabetes mellitus insulino dependiente (DMID).
- *Con requerimiento de insulina para el control* - es decir, para el control metabólico, más que para la supervivencia;
- *Sin requerimiento de insulina*, es decir, aquellas personas que se pueden tratar con métodos no farmacológicos o con drogas distintas de la insulina.

Las dos últimas categorías corresponden a la clase anterior de DMNID.

Los tipos etiológicos recientemente propuestos

Los tipos etiológicos listados representan procesos o trastornos o lo que puede resultar en diabetes mellitus. El Tipo 1 indica los procesos de destrucción de las células beta que pueden conducir, en última instancia, a la forma de diabetes en la cual “se requiere de insulina para sobrevivir”, con el fin de evitar el desarrollo de cetoacidosis, coma y muerte. Mientras que el proceso del Tipo 1 se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos a GAD, islotes, insulina o ICA 512 que identifican el proceso autoinmune asociado con la destrucción de las células beta, en algunos casos, no se evidencia la presencia de anticuerpos y, por eso, se clasifican como “idiopáticos Tipo 1”.

El Tipo 2 es la forma más común de diabetes y se caracteriza por trastornos de resistencia a la insulina y de secreción de insulina, cualquiera de los cuales puede ser la característica predominante. Habitualmente, ambos están presentes en el momento en que la diabetes se manifiesta clínicamente. Todavía se desconocen las razones específicas del desarrollo de estos trastornos.

Los otros tipos específicos son menos comunes, pero son aquéllos en los que el defecto precedente o el proceso de la enfermedad se pueden identificar de una manera relativamente específica, en particular aquéllos en los que se identificó un defecto monogénico, por ejemplo en la diabetes de los jóvenes de comienzo en la madurez (MODY).

Uso de la nueva clasificación

Todos los individuos se pueden categorizar según el estadio clínico, lo cual se logra en todas las circunstancias. En algunos casos, la categorización etiológica puede no ser posible, por ejemplo, cuando no se dispone de medición de autoanticuerpos o cuando existe cetonuria o cuerpos cetónicos en suero, entonces el paciente sólo puede clasificarse como Tipo 1, o de lo contrario, no puede definirse.

La nueva clasificación reconoce que el proceso que puede conducir a la diabetes se puede identificar en cualquier estadio del desarrollo de la diabetes, aun en el estadio de normoglucemia. Las variaciones más importantes se definen en el documento de la ADA de la siguiente manera:

- Se eliminan los términos “diabetes mellitus insulino-dependiente” y “diabetes mellitus no insulino-dependiente” y sus siglas, “DMID” y “DMNID”. Estos términos resultaron confusos y con frecuencia hicieron que se clasificara al paciente sobre la base del tratamiento más que sobre la base de la patogénesis.

Se mantienen los términos Tipo 1 y Tipo 2. La clase denominada Tipo 1 abarca la vasta mayoría de los casos que fundamentalmente se deben a la destrucción de los islotes pancreáticos beta y son propensos a la cetoacidosis. Esta clase incluye aquellos casos comúnmente

atribuibles a un proceso autoinmune y aquéllos para los cuales no se conoce etiología ni patogénesis (idiopáticos). No incluye aquellas formas de destrucción o de insuficiencia de células beta para las que se pueden asignar causas específicas (por ejemplo, fibrosis quística, defectos de la mitocondria, etc.).

- La forma de diabetes descrita por nuestro grupo, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) se reconoce dentro de la categoría del proceso Tipo 1. Su comienzo lento la distingue del comienzo más agudo y abrupto del Tipo 1 en niños y adolescentes.
- La clase llamada Tipo 2 incluye la forma principal de diabetes causada por deficiencia de la secreción de insulina con o sin resistencia a la insulina.
- La desnutrición parece poder influir sobre la expresión de otros tipos de diabetes. Sin embargo, la evidencia de que la diabetes puede ser provocada por deficiencia de proteínas no es convincente. Por lo tanto, se ha eliminado la clase de diabetes relacionada con la desnutrición. La pancreatopatía calculofibrosa (anteriormente un subtipo de diabetes mellitus relacionada con la desnutrición) se reclasificó como una enfermedad de páncreas exocrino.
- La clase “Insuficiencia de Tolerancia a la Glucosa” se eliminó como clase pero se mantuvo como estadio ya que se puede observar en todos los trastornos hiper-

glucémicos. Se mantiene la “Diabetes de Gestación”.

- El grado de hiperglucemia (si existe) puede variar con el tiempo, según el grado del proceso de la enfermedad precedente. El proceso de una enfermedad puede **estar** presente pero no haber progresado lo suficiente como para provocar hiperglucemia. El mismo proceso de la enfermedad puede causar hiperglucemia en ayunas y/o insuficiencia de tolerancia a la glucosa sin cumplir con los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus.

En algunos individuos con diabetes, se puede lograr un control metabólico suficiente con disminución de peso, ejercicio y/o agentes orales. Estos individuos, por lo tanto, no requieren de insulina. Otros individuos requieren de insulina para mantener un control glucémico suficiente pero pueden sobrevivir sin ella. Estos individuos, por definición, tienen cierta secreción residual de insulina. Los individuos con destrucción extensa de las células beta y, por lo tanto, sin secreción residual de insulina, requieren de insulina para sobrevivir. La nueva clasificación debe eliminar la confusión de los legos y del personal médico entre DMID y diabetes tratada con insulina; este último grupo compuesto por los verdaderos pacientes afectados por DMID y por individuos con DMNID tratados con insulina para un mejor control metabólico. La gravedad de la anomalía metabólica puede disminuir (por ej. con disminución de peso), progresar (por ej., con aumento de peso)

o mantenerse igual. De esta manera, el grado de hiperglucemia refleja la gravedad del proceso metabólico precedente antes que la naturaleza del proceso mismo. Los detalles completos sobre las opiniones de los grupos de trabajo de la ADA y de la O.M.S. pueden hallarse en el informe de la Comisión de Expertos de la ADA.

El siguiente informe resume brevemente las opiniones actuales sobre estos grupos de subclasificación etiológica y se listan en la Tabla 2.

Ver Tabla 2

1. Diabetes Tipo 1 (destrucción de las células beta, que habitualmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina).

Esta categoría está compuesta por:

- a. **Diabetes Mellitus Inmunomediada:** Esta forma de diabetes, que anteriormente abarcaba los casos de diabetes insulín dependiente, diabetes Tipo I o diabetes juvenil, es el resultado de una destrucción celular autoinmunomediada de las células beta del páncreas. El índice de destrucción es bastante variable. Puede ser rápida en los niños, aunque una forma de progresión lenta, descrita anteriormente en otros trabajos como LADA, también se observa en los adultos.

Los marcadores de destrucción inmune, incluidos ICA y/o IAA, autoanticuerpos de GAD₆₅ y IICA 512 están presentes en el 85-90% de los individuos cuando inicialmente se detecta hiperglucemia en ayunas y a menudo muchos años antes.

b. Idiopática: Existen algunas formas de diabetes Tipo I que no tienen etiologías conocidas.

Algunos de estos pacientes tiene insulinopenia permanente y son propensos a cetoacidosis, pero no manifiestan autoinmunidad.

2. Diabetes Tipo 2 (varía desde predominantemente resistente a la insulina con relativa deficiencia de insulina a predominantemente deficiente en la secreción de insulina con/sin resistencia a la insulina).

Esta forma de diabetes mellitus, a la que nos referimos anteriormente como DMNID o diabetes de comienzo en la madurez, es un término usado para los individuos que tienen una deficiencia de insulina relativa (más que absoluta). Las personas con diabetes Tipo 2 con frecuencia son resistentes a la acción de la insulina. Por lo menos inicialmente, y a menudo durante toda su vida, estos individuos no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Existen probablemente muchas causas diferentes de esta forma de diabetes, y es probable que el número de pacientes pertenecientes a esta categoría disminuya en el futuro cuando la identificación de los procesos patogénicos específicos y de los defectos ge-

néticos permita una mejor diferenciación y una clasificación más definitiva. Aunque no se conocen las etiologías específicas de esta forma de diabetes, la destrucción autoinmune del páncreas no ocurre y los pacientes no tienen otras causas conocidas de diabetes tal como se listan en la Tabla 2.

La mayoría de los pacientes con esta forma de diabetes son obesos, y la obesidad misma provoca resistencia a la insulina. Muchos de los que no son obesos según los criterios tradicionales, por ejemplo, el índice de masa corporal, pueden presentar un aumento del porcentaje de grasa corporal distribuida fundamentalmente en la región abdominal. La cetoacidosis rara vez ocurre en la diabetes Tipo 2 y cuando se observa, se presenta habitualmente asociada con el estrés que provoca otra enfermedad tal como una infección.

Con frecuencia la diabetes Tipo 2 no se diagnostica durante muchos años debido a que la hiperglucemia a menudo no es suficientemente grave como para que el paciente note cualquiera de los síntomas clásicos de la diabetes. No obstante, tales pacientes tienen un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares.

A menudo, la secreción de insulina es deficiente en estos pacientes e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. Por otra parte, la acción de la insulina es fundamentalmente normal en algunos individuos,

pero la secreción de insulina es marcadamente deficiente. La resistencia a la insulina puede mejorar con disminución de peso y/o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia pero no vuelve a valores normales.

El riesgo de desarrollar diabetes Tipo 2 aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Ocurre con mayor frecuencia en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa, en personas que sufren de hipertensión o dislipidemia, y su frecuencia varía en los diferentes subgrupos étnicos.

3. Otros Tipos Específicos

Estos incluyen causas identificadas como genéticas, pancreáticas exocrinas, endocrinas y por inducción de drogas, etc. y se suministra un detalle más extenso en la Tabla 2. En el informe de la ADA se proporciona información más específica. Una categoría que merece un análisis más ampliado es la de los defectos genéticos de la función beta. Varias formas de diabetes se asocian con defectos monogenéticos de la función de las células beta y se caracterizan por el comienzo de hiperglucemia leve a una edad temprana (por lo general <25 años). Se heredan en un modelo dominante autosómico y estas formas, a las que nos referimos anteriormente como diabetes de los jóvenes de comienzo en la madurez (MODY), tienen una secreción de insulina insuficiente con defectos mínimos o sin defectos de la acción de insulina. Se identificaron anomalías en tres loci

genéticos de diferentes cromosomas, es decir mutaciones del cromosoma 12 en un factor de transcripción hepática denominado HNF1 α , mutaciones del gen de glucocinasa del cromosoma 7p y una mutación del gen HNF4 α del cromosoma 20q. HNF4 α es un factor de transcripción involucrado en la regulación de la expresión del HNF1 α . Cuando se descubran, esas categorías se moverán del grupo de proceso del Tipo 2 a éste, de la misma manera que muchas otras causas que actualmente caen dentro de la categoría de proceso del Tipo 2.

Además, se descubrió que las mutaciones puntuales del ADN de la mitocondria están asociadas con diabetes mellitus y sordera. La mutación más común está en la posición 3243 del gen de leucina RNA que conduce a una transición A-G.

4. Hiperglucemia no diabética - Insuficiencia de Tolerancia a la Glucosa e hiperglucemia en ayunas no diabética

Los términos insuficiencia de tolerancia a la glucosa e hiperglucemia en ayunas no diabética se refieren a un estado metabólico intermedio entre la homeostasis de glucosa normal y la diabetes. Debe observarse que los individuos que cumplen con los criterios de insuficiencia de tolerancia a la glucosa pueden ser euglucémicos en su vida cotidiana. Por definición, estos individuos manifiestan insuficiencia de tolerancia a la glucosa sólo cuando se los expone a glucosa oral usada en la prueba

estandarizada de tolerancia a la glucosa oral.

En ausencia de embarazo, la insuficiencia de tolerancia a la glucosa no es una entidad clínica por derecho propio, sino más bien un factor de riesgo de diabetes futura y/o de enfermedad cardiovascular. Se puede observar como estadio intermedio en cualquiera de los procesos etiológicos de la enfermedad. La insuficiencia de tolerancia a la glucosa a menudo se asocia con el Síndrome Metabólico.

La hiperglucemia no diabética se refiere a las concentraciones de glucosa en ayunas que son inferiores a las requeridas para diagnosticar diabetes pero superiores al valor "normal". Se eligió una concentración de glucosa en ayunas de 6 mmol/l (110 mg/dl) como el límite superior «normal» (Tabla 3). Aunque se reconoce que esta elección es algo arbitraria, los valores inferiores a este nivel no se observan con frecuencia en personas con tolerancia a la glucosa normal probada y los valores superiores comienzan a asociarse con un riesgo progresivamente mayor de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares. De esta manera, se consideraría que un individuo con una concentración de glucosa en ayunas superior a 6 mmol/l (110 mg/dl) pero inferior a 7 mmol/l (126 mg/dl) tiene hiperglucemia en ayunas no diabética.

Ver Tabla 3

5. Diabetes Mellitus Gestacional (GDM)

La diabetes mellitus gestacional se define como una intolerancia a los carbohidratos de gravedad variable con comienzo o primer reconocimiento durante el embarazo. La definición se aplica independientemente de si se usa o no insulina en el tratamiento o si la condición persiste después del embarazo. No excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa no reconocida haya sido anterior o haya comenzado de manera concomitante con el embarazo. Después de finalizar el embarazo, la mujer puede volver a clasificarse en las categorías de diabetes mellitus, insuficiencia de tolerancia a la glucosa o tolerancia a la glucosa normal. En la mayoría de los casos de diabetes mellitus de gestación, la tolerancia a la glucosa volverá a los niveles normales después del parto.

Debe observarse que es probable que las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional sean diferentes de las de la ADA. En forma ideal, todas las mujeres embarazadas deben someterse a análisis de rutina entre la semana 24 y la semana 28 de gestación con el propósito de detectar la aparición de diabetes mellitus gestacional.

Es probable que la O.M.S. mantenga su recomendación de 1985 de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral después de una noche de ayuno (8 a 14

horas) mediante la administración de 75 gramos de glucosa. La glucosa plasmática se mide al cabo de 2 horas. Las mujeres embarazadas que cumplan con los criterios de la O.M.S. para detección de diabetes o de insuficiencia de tolerancia a la glucosa deben clasificarse como afectadas por diabetes mellitus gestacional. Al concluir el embarazo, se la puede volver a clasificar, tanto como afectada por diabetes mellitus, como por insuficiencia de tolerancia a la glucosa o con tolerancia normal a la glucosa sobre la base de los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa con una carga oral de 75 gramos, seis semanas o más después del parto.

Nuevos criterios de diagnóstico para determinar Intolerancia a la Glucosa

La variación de los criterios de diagnóstico se comenta en detalle en el informe de la ADA. La variación más importante es que la concentración de glucosa plasmática en ayunas (FPG) para diagnosticar la diabetes disminuyó de 7,8 mmol/l (140 mg/dl) a 6 mmol/l (110 mg/dl).

Se creó una nueva categoría de insuficiencia de glucosa plasmática en ayunas de 6,1 a 7,0 mmol/l (111 mg/dl a 126 mg/dl) debido a que la ADA recomendó la abolición de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). No se ha aclarado todavía si el informe de la O.M.S. estará de acuerdo con esta última recomendación.

La prueba de tolerancia a la glucosa oral no se usa muy a menudo para diagnosticar diabetes en un entorno clínico y se ha utilizado principalmente para investigación clínica y para estudios epidemiológicos. Habitualmente, la diabetes se puede diagnosticar con una prueba de tolerancia a la glucosa oral, pero éste no es el caso para la insuficiencia de tolerancia a la glucosa. Mientras que en muchos entornos la logística y los costos de la medición de hemoglobina glucosilada son inferiores a los costos de un análisis de sangre en ayunas o de la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa oral, la desventaja actual de la hemoglobina glucosilada es la falta de normalización de la metodología así como también el hecho de que no existe un estándar de referencia universal para la calibración entre laboratorios. Además, se dispone de una menor cantidad de datos que para la prueba de tolerancia a la glucosa oral. Sin embargo, estas limitaciones se pueden superar en un futuro cercano, de manera que la evaluación ulterior de las propiedades de las mediciones de HbA1c para los análisis de rutina y el diagnóstico podrían justificar posponer una variación de las recomendaciones de los análisis de rutina.

Existen numerosos argumentos para abolir la prueba de tolerancia a la glucosa oral como examen clínico de rutina para determinar DMNID. En primer lugar, la complejidad de los criterios de diagnóstico actuales refleja tanto la dificultad de distinguir a los pacientes diabéticos de los no diabéticos sobre la base de una medición única

y la variabilidad considerable de la prueba/nueva prueba del test de tolerancia a la glucosa oral.

No obstante, un argumento importante para continuar con la prueba de tolerancia a la glucosa oral se relaciona con la identificación de los individuos de alto riesgo, es decir aquéllos con insuficiencia de tolerancia a la glucosa para estudios clínicos de prevención de DMNID. Además, el valor de la glucosa plasmática a las 2 h (2h-PG) obtenido con la prueba de tolerancia a la glucosa oral fue particularmente recomendado por la O.M.S. para los estudios epidemiológicos, con el fin de superar las incertidumbres acerca de si los individuos del estudio habían estado en ayunas o no.

La glucemia es un continuo y por lo tanto, la elección de un valor limite distinto siempre será algo arbitraria. La determinación de valores limite de diagnóstico que dieron lugar a las recomendaciones de la NDDG y de la O.M.S. se basaron en estudios realizados que evaluaron la asociación entre la concentración de glucosa plasmática a las 2 horas y el desarrollo consecutivo de complicaciones microvasculares de la diabetes.

El valor límite de diagnóstico de 11,1 mmol/l para la concentración de glucosa plasmática a las 2 horas se adoptó originariamente por dos motivos. En primer lugar, la bimodalidad de distribuciones de glucosa en poblaciones con alta prevalencia de diabetes sugería

que 11,1 mmol/l representaba el valor límite que separa los dos componentes de las distribuciones bimodales de frecuencia. En segundo lugar, cuando la prevalencia de complicaciones microvasculares se trazaron en comparación con el valor de la glucosa plasmática a las 2 horas, fue obvio que la primera aumentaba abruptamente a alrededor de 11,1 mmol/l.

El uso de valores límite de la O.M.S. para definir la DMNID evidenció el hecho de que la glucosa plasmática en ayunas y la concentración de glucosa plasmática a las 2 horas detectan sectores diferentes del estado hiperglucémico. El criterio de la O.M.S. sobre la glucosa plasmática en ayunas para la detección de diabetes (7,8 mmol/l o 140 mg/dl) representa un grado mayor de hiperglucemia que el criterio de glucosa plasmática a las 2 horas para la detección de diabetes (11,1 mmol/l o 200 mg/dl). En efecto, la variación puede significar un aumento de la diabetes de alrededor del 2% en la mayoría de las poblaciones.

Conclusiones

Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud/ADA serán las bases sobre las que se seguirá investigando. Estas recomendaciones se basan en la investigación acumulada de muchos investigadores. Los rápidos avances en biología molecular producidos en la última década suministraron los cimientos para extender nuestro conocimiento de la base de la heterogeneidad

metabólica y clínica de la diabetes. Tenemos la esperanza de que la clasificación proporcionará una plataforma mejor para la elección del tratamiento adecuado para personas diabéticas. Inevitablemente, la clasificación y los criterios se deberán rever en los años venideros a medida que surjan nuevos datos comprobados.

Reconocimientos. Las recomendaciones de la O.M.S. y de la ADA son el resultado del trabajo de muchos individuos. Deseo expresar mi agradecimiento a los grupos de trabajo de la O.M.S. y de la ADA y en particular al Profesor KGMM Alberti y al Dr. Richard Kahn quienes fueron los propulsores de estas iniciativas. Aprecio profundamente el apoyo brindado por Bayer AG, Novo Nordisk y el Instituto para el Descubrimiento de la Diabetes por su respaldo para la reunión del Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud.

Bibliografía Seleccionada

1. Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 20; 219-220, 1997.
2. The 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* 20: 1183-1197, 1997.
3. Harris MI, Zimmet P: Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In *The International Textbook Of Diabetes Mellitus*, Alberti KGMM, Zimmet P, Defronzo R Eds. London, John Wiley, 1997, p. 9-24.
4. World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Second Report*. Geneva, World Health Org, 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646).
5. Zimmet P: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity and demography. *Diabetes Care* 18: 1050- 1064, 1995.
6. World Health Organization: *Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., No. 727).

7. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non- insulindependent onset of disease. *Diabetes* 42: 358-362, 1993.
8. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039- 1057, 1979.

Figura 1

Trastornos de la Glucemia: Tipos Etiológicos y Estadios

Tipos	Estadios	Hiperglucemia	
		Normoglucemia	Hiperglucemia
		Tolerancia normal a la glucosa	Hiperglucemia no diabética
			Hiperglucemia en ayunas y/o insuficiencia de tolerancia a la glucosa
Tipo I		←	→
Tipo n		←	→
Otros Tipos Específicos*		←	→
Diabetes Gestacional*		←	→

* En casos raros, los pacientes ubicados en estas categorías (por ej. Toxicidad Vacor, diabetes Tipo I que se manifiesta durante el embarazo) pueden requerir de insulina para sobrevivir.

TABLA 1. Clasificación de diabetes mellitus y categorías relacionadas de intolerancia a la glucosa.

A. Clases clínicas

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus insulínoddependiente

Diabetes mellitus no insulínoddependiente

(a) No obesos

(b) Obesos

Diabetes mellitus relacionada con la desnutrición

Otros tipos de diabetes asociadas con ciertas condiciones y síndromes: (1) enfermedad pancreática; (2) enfermedad de etiología normal; (3) condiciones inducidas por drogas o químicamente inducidas; (4) anormalidades de la insulina y de sus receptores; (5) ciertos síndromes genéticos; (6) varios.

Insuficiencia de tolerancia a la glucosa

(a) No obesos

(b) Obesos

(c) Asociada con ciertas condiciones y síndromes

Diabetes mellitus gestacional

B. Clases de riesgo estadístico (individuos con tolerancia normal a la glucosa pero con aumento sustancial del riesgo de desarrollar diabetes)

Anormalidad previa de tolerancia a la glucosa

Anormalidad potencial de tolerancia a la glucosa

Del Grupo de Estudio de la O.M.S. sobre Diabetes Mellitus (1985).

Clasificación Etiológica de los Trastornos Glucémicos

Tipo I (Destrucción de las células beta)

Auto inmunes

Con rápida progresión clínica

Con lenta progresión clínica

Idiopáticos

Tipo 2 (Rango desde predominantemente resistente a la insulina a predominantemente deficiente en la secreción)

Otros Tipos Específicos

- Defectos genéticos de la función de las células beta por ej., MODY 1-3, mtADN
- Defectos genéticos de la acción insulínica por ej., Resistencia a la Insulina Tipo A
- Enfermedades del páncreas exocrino
- Endocrinopatías
- Inducidos por drogas o químicamente
- Infecciosos, por ejemplo, rubéola congénita
- Formas no comunes de diabetes inmunomediada por ej., síndrome del “hombre rígido”
- Otros síndromes genéticos, a veces asociados con la diabetes.

Hiperglucemia gestacional

VALORES PARA ESTADIFICAR LA DIABETES MELLITUS Y OTRAS CATEGORÍAS DE HIPERGLUCEMIA			
Concentración de glucosa. mmol/l (mg/dl)			
	Sangre entera Venosa	Plasma* Venoso	
Diabetes Mellitus			
En ayunas	6,1 (110) y superior	7,0 (126) y superior	
o 2h después de la carga de glucosa	10,0 (180) y superior	11,1 (200) y superior o ambos	
Insuficiencia de tolerancia a la glucosa	inferior a 6,1 (110)	inferior a 7,0 (126)	
Concentración en ayunas (si se mide)	6,7-9,9 (120-179)	7,8-11,0 (140-199)	
y 2h después de la carga de glucosa			

Hiperglucemia en ayunas
En ayunas
2 horas (si se mide)

5,6-6,0 (100-109)
inferior a 6,7(120)

6,1-6,9 (110-125)
inferior a 7,8 (140)

Tabla 3 - Criterios de diagnóstico para la diabetes mellitus y otros estados hiperglucémicos.

EL DETECTAR CON GLICOPROTEÍNAS

No es recomendable porque:

- Pobres estándares dentro y entre países.
- No está disponible globalmente ni es económico, i.e. países en desarrollo.
- Sensitividad.

SCREENING FOR GDM

May not be necessary in pregnant women who meet all of the following

- < 25 years of age
- normal body weight
- no first degree relative with DM
- not Hispanic, native American, Asian or African-American

The 100g diagnostic test is performed on patients who have positive screening test.

DETECCIÓN DE DIABETES EN PERSONAS ASINTOMÁTICAS - RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES

- Todos los individuos de 45 años o más. Si es normal, debe repetirse cada 3 años.
- Jóvenes o individuos quienes:
 - sean obesos.
 - tengan antecedentes familiares inmediatos de diabetes
 - sean de los grupos de alto riesgo - Pimas, Polinesios.
 - hayan tenido; un bebe mayor de 9 lb o diabetes gestacional.
 - sean hipertensos y/o tengan dislipidemia.
 - hayan sido positivo en exámenes previos de la curva de tolerancia a la glucosa (IGT) o en glucosa en ayuno (IFG)

DIAGNOSTICO DE DIABETES -1997

Riesgo de retinopatía

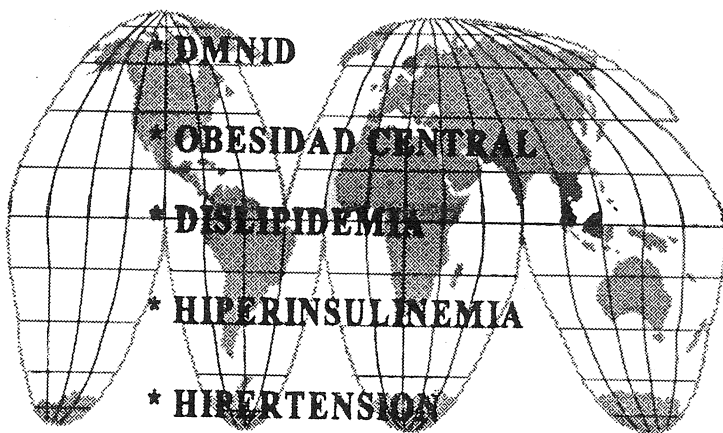
Población	FPG (mg%)	2h PG (mg%)
Pima	123	200
Egipto	129	207
NHANES III	120	195

SCREENING FOR UNDIAGNOSIS NIDDM

CONTROVERSY EXISTS ON:

- Lack Of consensus on classification and diagnostic criteria
- Lack off data on prevalence - known and undiagnosed
- What are risks Of morbidity / mortality b undiagnosed NIDDM?
- Do effective interventions exist to modify risk?

EL SÍNDROME DEL «NUEVO MUNDO»



“La diabetes mellitus es una enfermedad cuyo daño principal es la inhabilidad de los tejidos para utilizar la glucosa.... se refiere a la deficiencia de o a la insensibilidad a la insulina, aunque es posible que ambos factores operen simultáneamente.”

Himsworth 1939 Ponencia Goulstonian

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE TRASTORNOS DE LA GLICEMIA

Tipo I (destrucción de las células beta)

Autoinmune

rápidamente progresiva

lentamente progresiva

Tipo 2 (De resistencia a la insulina predominante al defecto de secreción predominante)

Otros Tipos Específicos

- Defectos genéticos de la función de las células beta eg MODY 1-3, mtDNA.
- Defectos genéticos en la actividad de la insulina eg Tipo A -resistencia a la insulina.
- Enfermedades del páncreas exocrino.
- Endocrinopatías.
- Inducida por drogas ó químicos.
- Infecciosa, eg rubéola congénital.
- Formas no comunes de la diabetes inmuno-inducida eg Síndrome “Stiff Man”.
- Otros síndromes genéticos algunas veces asociados a la diabetes.

Hiperglicemia gestacional.

DETECCIÓN DE LA HIPERGLICEMIA

¿ Se debe examinar para detectar la curva de tolerancia a la glucosa (IGT) o para la glucosa deteriorada en ayunas (IFG)?

HIPERGLICEMIA NO-DIABÉTICA

1. Plasma Glucosa en ayunas (FPG):

6.1 - 6.9 mmol/l (110 - 125 mg%)

2. Curva de tolerancia a la glucosa (IGT):

FPG - < 7 mmol/l (126 mg%) 2h. PG - 7.8 a

11 mmol/l (140 - 199 mg%)

¿DETECTAR O NO DETECTAR?

- Plasma glucosa casual
- Plasma glucosa en ayunas
- Prueba oral de tolerancia a la glucosa
- HbA1c/Fructosamina

VALORES EN LA CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS Y OTRAS CATEGORÍAS DE HIPERGLICEMIA

Concentración glucosa, mmol/l (mg/dl)		
	Sangre venosa	Plasma* venosa
Diabetes Mellitus		
En ayunas	6.1 (110) y más	7.0 (126) y más
o 2 hrs después de comer, o ambas	10.0 (180) y más	11.1 (200) y más
Intolerancia a la glucosa		
Concentración en ayunas (medida)	menos que 6.1 (110)	menos que 7.0 (126)
y 2 hr después de comer	6.7-9.9 (120-179)	7.8-11.0 (140-199)
Hiperglicemia en ayunas		
En ayunas	5.6-6.0 (100-109)	6.1-6.9 (110-125)
2 horas (medida)	menos que 6.7 (120)	menos que 7.8 (140)

Trastornos de Glicemia: Etapas y Tipos Etiológicos						
Tipos	Etapas	Normoglicemia Tolerancia normal a la glucosa	Hiperglicemia			
			Diabetes Mellitus			
			IGT y/o IFG	No requiere insulina	Insulina por control	Insulina: sobrevivir
Tipo 1	Autoimmune					
	Idiopática					
Tipo 2	Predom.					
	Resistencia insulina					
	Predom. Defectos secreción insulina					
	Otros tipos específicos*					
	Hiperglucemia Gestacional*					
En raras ocasiones pacientes en estas categorías (Vacor Toxicity, Tipo I en el embarazo, etc.) pueden necesitar insulina para sobrevivir						

“¿DETECTAR O NO DETECTAR?
ESA ES LA PREGUNTA”

Nuestras disculpas a
W. Shakespeare

CRITERIOS PARA LA DETECCIÓN

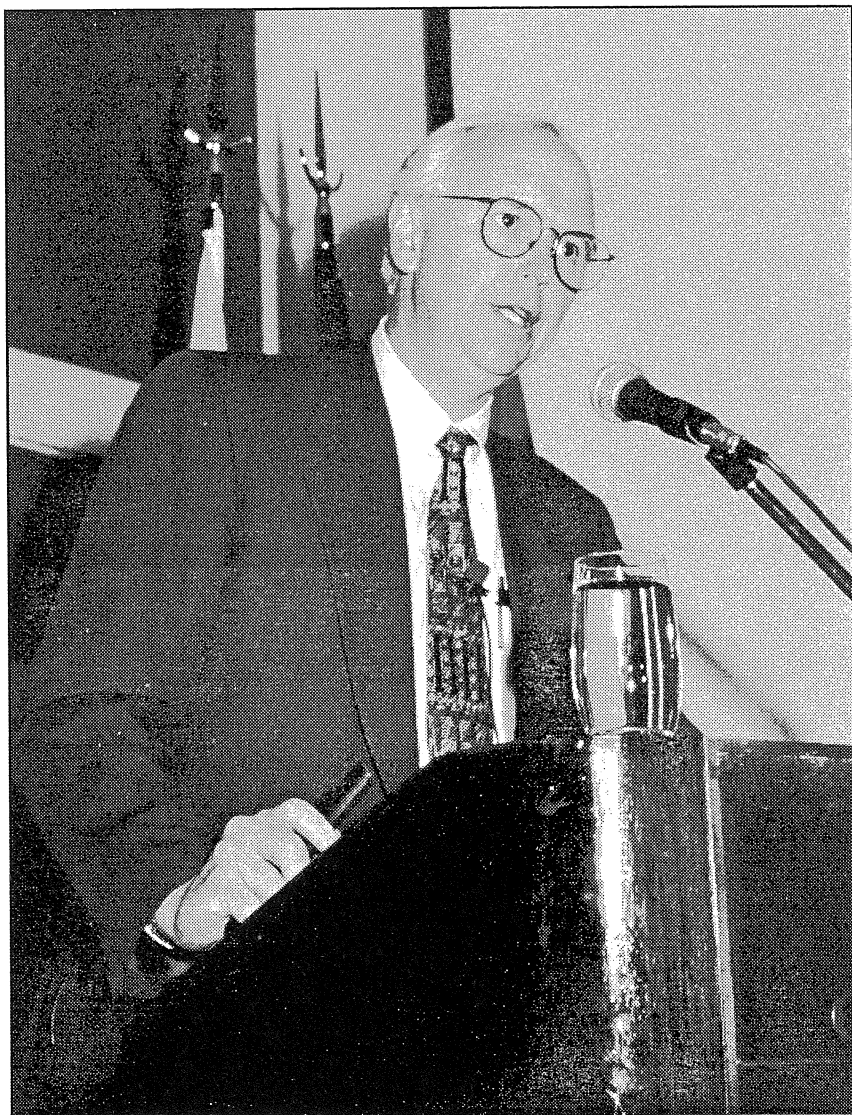
- La enfermedad debe tener tasas significantes de morbilidad y mortalidad
- Debe ser lo suficientemente común para justificar los costos
- Deben existir métodos simples y económicos para detectar la enfermedad en la etapa sin síntomas
- Deben existir tratamientos efectivos

**Curva de
tolerancia a la
Glucosa (IGT) /
DMNID**

**Resistencia a la
insulina
Hiperinsulinemia
Obesidad central
Dislipidemia
Hipertensión
Hiperleptinemia**

TRASTORNOS EN LA GLICEMIA INDUCIDOS POR DROGAS O QUÍMICOS

- Ácido Nicotínico
- Glucocorticoide
- Hormona Tiroide
- Alpha-adrenergic agonists.
- Beta-adrenergic agonists.
- Tiazide
- Dilantin
- Pentamidina
- Vacor
- Terapia Interferon alpha
- Otros



Dr. Richard Hamman

Dr. Richard F. Hamman
(*Denver, Colorado, U.S.A.*).

Es Director del Department of Preventive Medicine and Biometrics y Profesor de la University of Colorado School of Medicine en Denver, Colorado.

Fue Miembro del National Diabetes Data Group (NDDG), de la NIH Epidemiology and Disease Control Study Section, Presidente del Steering Committee del Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) y Miembro del Comité Directivo del Diabetes Prevention Program.

Sus trabajos sobre los indios Pima y sobre la población aborígen e hispánica del Estado de Colorado han contribuido al mejor conocimiento de la etiopatogenia de la Diabetes Tipo 2 así como de los factores de riesgo asociados a la Diabetes.

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dr. Richard F. Hamman, M.D., PhD.

Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado

Departamento de Medicina Preventiva y Biometría

Introducción

En 1921, Eliot P. Joslin, el eminente diabetólogo estadounidense, fue una de las primeras personas en sugerir que la diabetes mellitus tenía características epidémicas y que el enfoque epidemiológico podía ofrecer un importante esclarecimiento sobre la distribución y los determinantes de la enfermedad. La epidemiología, que estudia la diabetes en grupos de individuos, puede determinar el riesgo de desarrollar la enfermedad (incidencia), el riesgo de tener la enfermedad (prevalencia) y el riesgo de complicaciones y muerte debidas a la enfermedad (pronóstico) (1). La previsión de Joslin fue correcta; la aplicación de métodos epidemiológicos para comprender las causas de la diabetes ha llevado a opiniones importantes acerca de las maneras de predecir y, en última instancia, de prevenir la diabetes. Mi propósito es analizar algunas de las lecciones importantes que hemos aprendido y señalar cómo indujeron a efectuar estudios de prevención en la actualidad cuyo objetivo es disminuir el riesgo de la diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulina-dependiente, NIDDM).

La Tabla 1 resume muchos de los factores de riesgo de la diabetes Tipo 2 conocidos hoy en día. El espacio del que disponemos no nos permite una presentación detallada de los estudios que llevaron a estos juicios, sin embargo, varias revisiones recientes proporcionan muchos de los resultados (1-18). Concentraré mi exposición en aquellos factores que pueden ser clínicamente útiles y sobre los cuales la predicción y la prevención se basan actualmente.

Predicción de la diabetes Tipo 2

“Predicción” significa manifestar o decir con antelación. En el caso de la diabetes, nos referimos a la capacidad de determinar con certeza razonable, quién desarrollará diabetes con una constelación de factores de riesgo, antes del desarrollo de una manifiesta intolerancia diabética a la glucosa. La predicción requiere que se conozca la historia natural de la enfermedad, cuáles son los estadios por los que progresa. La Figura 1 indica un modelo simplificado de los estadios de la diabetes Tipo 2, junto con aquellos momentos en la historia natural en que la prevención puede tener lugar. La prevención primaria debe ocurrir antes del comienzo de la enfermedad, cuando sólo están presentes los factores de riesgo. La prevención secundaria se usa a menudo para indicar un estudio destinado a la prevención de las complicaciones de la enfermedad y la prevención terciaria trata de prevenir la discapacidad prolongada y la muerte entre las personas con complicaciones. Aquí

hago una revisión de los estudios que nos llevaron a proponer la prevención primaria de la diabetes Tipo 2.

Nivel de glucosa

Existen varios factores de riesgo clínicamente útiles para la predicción de la diabetes. El principal de éstos es el nivel de glucosa, tanto en ayunas como después de una exposición a glucosa por vía oral. Recientemente, se analizaron en paralelo varios estudios epidemiológicos en el mundo para demostrar cómo los niveles de glucosa predecían la futura diabetes Tipo 2 (19). Se estudiaron personas con insuficiencia de tolerancia a la glucosa (IGT¹), ya que la insuficiencia de tolerancia a la glucosa implica un riesgo de diabetes cuatro a seis veces más alto (20). Entre las personas con insuficiencia de tolerancia a la glucosa, los niveles de glucosa fueron aún importantes, ya que hubo aproximadamente un aumento del 55% del riesgo de diabetes Tipo 2 para cada aumento de 0,56 mmol/L de la glucosa plasmática en ayunas dentro del rango normal. Se observó un aumento similar del riesgo para el nivel de glucosa después de dos horas de la exposición. Entre estas personas con insuficiencia de tolerancia a la glucosa, alrededor del 40% desarrollaron diabetes Tipo 2 después de casi cinco años o alrededor del 5% por año, con un rango de entre un 3,6% en los caucásicos con menor riesgo y un 8,7% entre los indios Pima de Arizona con alto riesgo.

1. Nivel de glucosa plasmática en ayunas < 7,8 mmol/l (140 mg/dl) y nivel de glucosa plasmática de dos horas 7,8 - 11,0 mmol/L (140 - 199 mg/dl) durante una prueba de tolerancia de 75 g. de glucosa administrada por vía oral.

Obesidad

La obesidad y la distribución de grasa corporal son fuertes predictores de la diabetes Tipo 2. El índice de masa corporal (BMI, peso en kilogramos dividido por la altura en metros ²) es una medida de la obesidad global y se ha usado como predictor de la diabetes Tipo 2 en numerosos estudios (3). Por ejemplo, en el Estudio de Salud de Enfermería de los Estados Unidos (21) realizado en 43.581 mujeres con un seguimiento de nueve años, un índice de masa corporal en el 10 por ciento superior ($BMI \geq 29,9$) dio un aumento del riesgo de diabetes Tipo 2 11,2 veces mayor comparado con las mujeres en el 10 por ciento inferior ($BMI < 20,1$) ajustado para otros factores de riesgo. Tanto la circunferencia de la cintura como la relación cintura/cadera (WHR) se analizaron como medidas de acumulación de grasa abdominal. Las mujeres ubicadas en el 10 por ciento superior de circunferencia de cintura (≥ 92 cm o 36,2 pulgadas) tuvieron un riesgo adicional e independiente 5,1 veces mayor que las mujeres ubicadas en el 10 por ciento inferior (< 67 cm o 26,2 pulgadas) de las mediciones de la cintura, después de la regulación del índice de masa corporal. Estos resultados se duplicaron recientemente en un cohorte de individuos mexicano-americanos en San Antonio, Texas (22). Stern y sus colegas hallaron que la circunferencia de la cintura sola fue el mejor predictor individual de obesidad sobre el riesgo de diabetes Tipo 2 siete años más tarde. Las personas en el 25 por ciento superior de la distribución de la cintura tuvieron

un riesgo 11 veces mayor que las personas ubicadas en el 25 por ciento inferior de la distribución de la cintura. Esto se verificó especialmente entre las personas con índices inferiores de masa corporal, que sugerían que la obesidad abdominal, especialmente entre las personas que no tienen un exceso de peso importante, es un predictor importante de riesgo futuro de diabetes. Por lo tanto, la medición del peso, de la altura y de la circunferencia de la cintura son herramientas clínicamente importantes para aconsejar al individuo con riesgo de diabetes.

En una muestra de residentes de Estados Unidos con un seguimiento de diez años, cada unidad de aumento del índice de masa corporal (alrededor de 2,7 - 3,6 kg. para el participante promedio) dio como resultado un aumento del 12,1 por ciento del riesgo de diabetes Tipo 2 (23). El autor estimó que alrededor del 68 - 72 por ciento del riesgo de diabetes en la población de los Estados Unidos se atribuía a un exceso de peso. Además, el *aumento* de peso durante el mismo período demostró ser un factor de riesgo importante. Por cada kilogramo de aumento de peso en diez años, el riesgo estimado de diabetes aumentó un 4,5 por ciento. Estos resultados tienen, en conjunto, implicancias importantes en la prevención de la diabetes Tipo 2. En los EE UU (23 - 25) y en otros lugares (26) las poblaciones están perdiendo la «batalla del bulto». Esto pronostica aún más diabetes Tipo 2 en la próxima década o dentro de dos décadas, a menos que se establezcan medidas a nivel

clínico y poblacional para prevenir el aumento de peso.

Dieta

Se prestó considerable atención al hecho de que los componentes específicos de la dieta tales como grasa dietaria, carbohidratos, fibra, índice glucémico y consumo de alcohol pudieran aumentar el riesgo de diabetes Tipo 2. Estos componentes son interesantes, ya que son algunos de las muchas variaciones que ocurren cuando las poblaciones se someten a una occidentalización que ha demostrado aumentar el riesgo de diabetes (27,28). El espacio del que disponemos no permite una revisión completa de los datos que aquí se enumeran, aunque se dispone de artículos de revisión reciente (3,9,15). Los estudios sobre la ingestión dietaria son difíciles de ejecutar en las poblaciones humanas y los resultados que aparecen en la bibliografía publicada varían, probablemente debido a diferencias metodológicas. Hubo diversos estudios recientes que implicaron una ingestión más elevada de grasas dietarias (y, contrariamente, una ingestión inferior de carbohidratos) en el riesgo de diabetes (29 - 32), aunque esto no se observó en todas las poblaciones (33 - 35). La grasa dietaria más elevada también se asoció con niveles superiores de insulina (36, 37) y con una menor sensibilidad a la insulina (38). Un índice glucémico superior (basado en el aumento del nivel de glucosa por gramo de alimento ingerido) junto con ingestiones inferiores de fibra dietaria indicó recientemente la predicción de la diabetes Tipo 2 en hombres

(33) y en mujeres (34) y en estos vastos estudios, no se observó ningún efecto de la grasa dietaria. No todos los estudios demostraron en forma constante que la ingestión más elevada de fibra dietaria esté asociada con un riesgo inferior de diabetes Tipo 2 (39). El rol del consumo de alcohol es menos claro. Se sabe que, en cantidades moderadas, el alcohol protege de la enfermedad coronaria y los datos de algunos estudios sugieren que los no tomadores tienen mayor riesgo de tener diabetes que los tomadores leves o moderados (40,41), aunque otros estudios dieron resultados negativos (42). Las dietas con alto contenido de grasas saturadas y de calorías parecen ser una propuesta probable para un aumento del riesgo de diabetes, dada su asociación con la enfermedad coronaria y con cambios culturales que aumentan el riesgo de diabetes. De esta manera, se incluyeron como intervenciones para probar en estudios de prevención actualmente en proceso (ver a continuación).

Actividad Física

En varios estudios prospectivos, los niveles bajos de actividad física habitual demostraron en la actualidad la predicción del desarrollo de la diabetes Tipo 2 (43, 44). No resulta claro si existe un umbral, superado el cual una persona puede obtener los beneficios que brinda un aumento de actividad, ya que tanto los niveles bajos (45) como los niveles superiores pero no bajos demostraron ser protectores (46). En la actualidad se incluye un

aumento de actividad física como intervención en estudios de prevención primaria.

Resistencia a la Insulina

Varios otros factores son también importantes para establecer el riesgo de diabetes. Un factor que ha recibido un aumento de la atención en los últimos años es el nivel de resistencia a la insulina, que puede estar incluido no solamente en el riesgo de diabetes, sino también en el riesgo de enfermedad cardiovascular (47) y puede ser parte de la vía causal a través de la cual la obesidad, la dieta y la actividad física ejercen sus efectos. En este simposio la Dra. Eschwege lo discute en detalle y aquí sólo lo mencionaremos brevemente. Los niveles superiores de resistencia a la insulina (menor sensibilidad a la insulina) demostraron predecir el riesgo de diabetes Tipo 2 en varios estudios (3) y puede ocurrir muy precozmente en la historia natural. Estudios recientes demostraron asimismo que las personas deben tener defectos de secreción de insulina para pasar de la insuficiencia de tolerancia a la glucosa a la diabetes Tipo 2 (48, 49). Lo que menos se ha evaluado hasta hace muy poco es que los defectos de secreción también se pueden detectar muy temprano en la secuencia, aun cuando los individuos tengan una tolerancia normal a la glucosa (50, 51). Por lo tanto, todavía no se sabe con certeza si los defectos de resistencia o de secreción son el defecto que se puede detectar en forma más temprana, pero resulta claro que ambos se encuentran en las personas propen-

sas a progresar a una diabetes Tipo 2 y que una combinación de marcadores de resistencia y de secreción puede predecir el riesgo futuro. ¿Es posible medirlos en la situación clínica de rutina y mejorar la predicción para los pacientes? Desafortunadamente, probablemente la respuesta es no, por el momento. Las pruebas sencillas tales como el nivel de insulina en ayunas son muy imprecisas para la predicción individual de resistencia a la insulina y la mayoría de las pruebas que pueden medir mejor la resistencia y la secreción (por ejemplo, la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa con muestras tomadas frecuentemente - FSIGT (50), o el "clamp" euglicémico) no son ensayos clínicos prácticos que requieran de demasiado tiempo y ocupación para la práctica profesional actual.

Medicaciones

Existen varias medicaciones usadas o en consideración para estudios de prevención (52). La mayoría son agentes antidiabéticos. Estos incluyen las sulfonilureas de primera y de segunda generación, los inhibidores de la α -glucosidasa, las biguanidas y una nueva clase de agentes sensibilizadores de la insulina, las tiazolidenedionas. Para que un agente farmacológico se pueda considerar para la prevención primaria de la diabetes Tipo 2, sus efectos colaterales deben ser mínimos, especialmente los efectos serios tales como la hipoglucemia y deben poder corregir algunos de los defectos subyacentes que predisponen a la diabetes. Las propie-

dades únicas de la metformina, una biguanida (53) y del troglitazone, una tiazolidenediona (54, 55), hicieron que se los seleccionara como agentes potencialmente útiles para la prevención de la diabetes Tipo 2 en el Programa de Prevención de la Diabetes, que se trata a continuación.

Programa de Prevención de la Diabetes (DPP)

La información sobre la historia natural y las probabilidades de prevención de la diabetes Tipo 2 condujeron a la planificación de un estudio de prevención primaria en los Estados Unidos, iniciado en 1993. Los investigadores de un número de centros respondieron a la iniciativa de los Institutos Nacionales de Salud para desarrollar un protocolo para un estudio clínico multicéntrico. El objetivo identificado fue demorar o prevenir el comienzo de la diabetes Tipo 2 en personas con alto riesgo, es decir, personas con insuficiencia de tolerancia a la glucosa (IGT). Los objetivos secundarios fueron prevenir el comienzo de una hiperglucemia en ayunas más grave, reducir los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad cardiovascular y disminuir la resistencia a la insulina.

Las personas son elegibles desde los 25 años de edad, aunque la mayoría tendrá 35 años de edad o más, dadas las edades en que la insuficiencia de tolerancia a la glucosa es más frecuente. Su índice de masa corporal debe ser de 24 o superior (los individuos de raza asiática

pueden tener un índice de masa corporal ≥ 22) y el objetivo es reclutar al 50% de entre las poblaciones minoritarias de alto riesgo y al 20% de los mayores de 65 años. Las exclusiones no incluyen ningún evento cardiovascular reciente clínicamente importante, hipertensión seria sin tratar, el uso de tiazida o de antihipertensivos betabloqueantes, entre otros. Estos criterios de elegibilidad permitirán una generalización razonable, al mismo tiempo que facilitarán probar la hipótesis primaria.

El protocolo final fue aprobado en cada uno de los 26 centros; el contrato y la capacitación del personal comenzó a principios de 1996. El reclutamiento de individuos comenzó en julio de 1996 y tiene una duración programada de 3 años. El DPP tendrá un seguimiento promedio de 4,5 años, con un rango de 3 a 7 años. El estudio está diseñado para distribuir al azar a 4.000 individuos (1.000 en cada grupo de intervención). Esto permitirá la detección de un efecto de tratamiento del 33 % si en cualquier grupo tratado ocurre una disminución significativa de la conversión esperada del 7,5 % a diabetes Tipo 2 en el grupo que recibe placebo.

Las personas serán examinadas en cuatro etapas. En la primera etapa, se usa un breve cuestionario para identificar los criterios de exclusión importantes y se mide el nivel de glucosa con una muestra en ayunas tomada mediante un pinchazo en un dedo para separar a los individuos claramente normales. El paso 2 incluye una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral y un

estudio en profundidad de los antecedentes. Si los individuos potenciales tienen insuficiencia de tolerancia a la glucosa según criterios del DPP (una modificación de los criterios de la OMS²) y no hay exclusiones, comienzan la etapa 3, un período adicional de 3 semanas que determina su capacidad de tomar medicaciones placebo, de llevar diarios de la dieta y las actividades, y de cumplir las citas con el médico. Si completan con éxito el período adicional y se comprometen a realizar el estudio, se los distribuye al azar en uno de los cuatro grupos de tratamiento. Estos incluyen un grupo que llevará un estilo de vida intenso o uno de tres grupos que recibirán medicación ciega a) metformina, b) troglitazone o c) placebo.

En cada grupo de medicación, se usa una droga activa y un placebo (para el tratamiento alternativo) o un placebo doble. Por ejemplo, las personas distribuidas al azar en el grupo al que se le administra metformina reciben la droga activa y el placebo de troglitazone.

Se verifica el cumplimiento de los individuos mediante un seguimiento trimestral, y se monitorean los niveles de glucosa en cada grupo cada seis meses.

Se busca lograr que el grupo que lleva una vida intensa alcance una pérdida de peso del 7% desde el nivel basal y evitar un futuro aumento de peso. Se usa un plan dietario personalizado cuyo objetivo es disminuir el

2. Criterios de la O.M.S. para la insuficiencia de tolerancia a la glucosa con un nivel elevado de glucosa plasmática en ayunas $\geq 5,3$ mmol/l (95 mg/dl).

consumo de calorías y de grasas saturadas y aumentar el consumo de frutas y verduras. El objetivo de actividad física es de 150 minutos por semana de ejercicio a nivel moderado, obtenido habitualmente con caminatas energéticas. El programa es personalizado y consiste en 22 - 24 horas de instrucción individual y en grupos reducidos sobre la dieta y el estilo de vida. Durante aproximadamente 16 a 20 semanas, los participantes trabajan con un intervencionista personal ("entrenador") capacitado en el protocolo del DPP. Una vez que se completa el programa inicial, se refuerza la pérdida de peso y el ejercicio con un programa regular durante el período del estudio.

Desde julio de 1996 hasta septiembre de 1997, casi 1.400 individuos se distribuyeron al azar con éxito en este estudio y comenzaron una de las intervenciones. Para identificar a este número de individuos, se requirió de un examen de selección preliminar de casi 76.000 personas, seguido de una prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral en 12.400 de ellos. Se espera poder completar el reclutamiento en 1999, completando el estudio en el año 2002.

Existen varias exigencias para un estudio de prevención de esta magnitud. Primero, la prevalencia de la insuficiencia de tolerancia a la glucosa entre las personas es relativamente baja, especialmente cuando se une a los criterios de exclusión que requieren de un individuo relativamente sano, que reciba poca medicación. Esto

exige un examen de selección de un gran número de individuos y solamente alrededor del 1 al 2% de aquellos individuos examinados ingresarán finalmente en el estudio. En segundo lugar, mucha gente tiene una percepción reducida de su riesgo de tener diabetes Tipo 2, y la insuficiencia de tolerancia a la glucosa no se reconoce comúnmente como una “condición” que requiera de detección, mucho menos de tratamiento. Como las personas se consideran sanas, sólo si se las motiva cambiarán su estilo de vida o tomarán medicaciones si no existe una variación manifiesta aparente de su salud. Como la diabetes de Tipo 2 es mucho más frecuente en poblaciones minoritarias en los EE UU., el estudio se compromete a incluir a una alta proporción de esas personas, pero muchos de estos grupos tienen menos experiencia con la investigación médica y a menudo desconfían de este proceso. Para que el reclutamiento de estos grupos sea exitoso son necesarias una educación y una organización comunitaria sustancialmente superiores.

El DPP es un ejemplo de los varios estudios multicéntricos de prevención primaria que se están planificando actualmente o que están en vías de desarrollo, teniendo en cuenta el estilo de vida y/o la medicación. Recientemente, se completó un estudio de prevención exitoso en Da Xing, China (56). En este estudio, los individuos se sometieron a dieta, a un aumento de la actividad física o a una combinación de dieta y actividad. Después de seis años, se observó un riesgo significativamente inferior de diabetes Tipo 2 en cada grupo. Se revisaron los antiguos

estudios de prevención (52, 53). La predicción de la diabetes Tipo 2 a través de los factores de riesgo y de la comprensión de la historia natural de la diabetes Tipo 2 permitió, junto con medicaciones potencialmente útiles, el inicio de la era de prevención primaria de la diabetes.

Bibliografía

1. Hamman RF: Diabetes in affluent societies, In: *Diabetes in Epidemiologic Perspective*, Mann JL, Pyorala K, Teuscher A, Eds. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983, pp 7-42.
2. Weiss KM, Ferrell RE, Hanis CL: A. New World syndrome of metabolic disease with a genetic and evolutionary basis. *Yearbook Phys Anthropol* 27: 153-178, 1984.
3. Hamman RF: Genetic and environmental determinants, of non-insulin-dependent diabetes mellitus, (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 8:287-338, 1992.
4. Stern MP. Do non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease share common antecedents?. *Ann Intern Med* 124: Pt2):110-6, 1996.
5. Stern MP, Mitchell BD: Diabetes in Hispanic Americans, In: *Diabetes in America*, 2nd ed. National Diabetes Data Group, Ed. Bethesda, NIH., 1995, pp 631-659.
6. Tuomilehto J, Knowler WC, Zimmet P: Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 8:339-353, 1992.
7. Bennett PH, Bogardus C, Tuomilehto J, Zimmet P: Epidemiology and natural history of NIDDM Non-obese

- and obese. In: *International Textbook of Diabetes*. Albedi KGMM DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, Eds. John Wiley & Sons, Ltd. 1992, pp 148-176.
8. Zimmet PZ: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 18: 1050- 1064, 1995.
 9. Rewers M, Hamman RF: Risk factors for Non-Insulin-Dependent Diabetes. In: *Diabetes in America- 1995*. Harris MI, Ed. Washington, D.C. U. S. Government Printing Office, 1995.
 10. Hodge AM, Zimmet PZ: The epidemiology of obesity, *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 8:577-599. 1994.
 11. Knowler WC, Saad MF, Pettitt DJ, Nelson RG, Bennett PH: Determinants of diabetes mellitus in the Pima Indians. *Diabetes Care* 16: 216-227, 1993.
 12. King H, Rewers M: Diabetes in adults is now a Third World problem. World Health Organization, Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Ethn Dis* 3: Suppl: S67-74, 1993.
 13. Kriska AM., Bennett PH: An epidemiological perspective of the relationship between physical activity and NIDDM: from activity assessment to intervention, *Diabetes Metab Rev* 8: 355 -372, 1992.

14. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States, *Ann Intern Med* 125 :221-232, 1996.
15. Bell PM: Dietary and lifestyle factors contributing to insulin resistance. *Proc Nutr Soc* 56:263-272 1997.
16. Hales CN: Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *BrMed Bull* 53: 109-122, 1997.
17. Hales CN: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance in adulthood - the thrifty phenotype hypothesis revisited. *Acta Paediatrica* 86: 73-77, 1997,
18. Alberti KG: The clinical implications of impaired glucose tolerance, *Diabet Med* 13: 927-937, 1996.
19. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF: Predictors of progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 46: 701 -710, 1997.
20. Alberti KG: Impaired glucose tolerance -- fact or fiction. *Diabet Med* 13: Suppl 2): S6-8, 1996.
21. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG,

- Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JF. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women - the Nurses Health Study, *Am J Epidemiol* 145: 614-619, 1997.
22. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans --a 7-year prospective study, *Obes Res* 5: 16-23, 1997.
 23. Ford ES, Williamson DF, Liu SM: Weight change and diabetes incidence - findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 146: 214-222, 1997.
 24. Shah M, Hannan PJ, Jeffery RW: Secular trend in body mass index in the adult population of three communities from the upper mid-western part of the USA: the Minnesota Heart Health Program *Int. J Obes* 15: 499-503, 1991.
 25. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T: Recreational physical activity and ten-year weight change in a IJS national cohort. *Int J Obes* 17: 279- 286, 1993.
 26. Hodge AM, Dowse GK, Zimmet PZ, Collins VR: Prevalence and secular trends in obesity in Pacific, and

Indian Ocean island populations, *Obes Res* 3: Suppl 2: 77s-87s, 1995.

27. Hodge AM, Dowse GK, Koki G, Mavo B, Alpers MP, Zimmet PZ: Modernity and obesity in coastal and Highland Papua New Guinea. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19: 154- 161, 1995.
28. Zimmet PZ; Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology-from West to the rest *Diabetes Care* 15: 232-252, 1992.
29. Marshall JA, Hoag S, Shetterly SM, Hamman RF: Dietary fat predicts conversion from impaired glucose tolerance to NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study, *Diabetes Care* 17: 50-56, 1994.
30. Marshall JA, Hamman RF, Baxter J: High fat, low carbohydrate diet and the etiology of noninsulin-dependent diabetes mellitus: The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 134: 590-603, 1991.
31. Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D: Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18: 1104-1112, 1995.

32. Leonetti DL, Tsunehara CH, Wahl PW, Fujimoto WY: Baseline dietary intake and physical activity of Japanese American men in relation to glucose tolerance at 5-year follow-up. *American Journal of Human Biology* 8: 55-67, 1996.
33. Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC: Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 20: 545-550, 1997.
34. Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC: Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JA MA* 277: 472-477, 1997.
35. Hodge AM, Montgomery J, Dowse GK, Mavo B, Watt T, Zimmet PZ: A case-control study of diet in newly diagnosed NIDDM in the Wanigela people of Papua New Guinea. *Diabetes Care* 19: 457-462, 1996.
36. Marshall JA, Bessesen DH, Hamman RF: High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population - the San Luis Valley Diabetes Study *Diabetologia* 40: 430-438, 1997.
37. Feskens EJ, Loeber JG, Kromhout D: Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 140: 350-360, 1994.

38. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers, MJ, Haffner SM, Ayad MF, Bergman RN, Karter AJ: Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) . *American Journal of Clinical Nutrition* 65: 79-87, 1 997.
39. Marshall JA, Weiss NS, Hamman RF: The role of dietary fiber in the etiology of non-insulin dependent diabetes mellittus. The San Luis Valley Diabetes Study *Ann Epidemiol* 3: 1 8-26,1993.
40. Barriga KJ, Marshall JA, Morin CL, Hamman RF: The association of alcohol consumption with fasting insulin and risk of NIDDM among subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997. (In Press)
41. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL.: A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J. Epidemiol* 132: 902-909, 1990.
42. Hodge AM, Dowse GK, Collins VR, Zimmet. PZ: Abnormal glucose tolerance and alcohol consumption in three populations at high risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J. Epidemiol* 137: 178-189, 1993.
43. Kriska AM, Blair SN, Pereira MA: The potential role of

physical activity in the prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus: the epidemiological evidence. *Exerc Sport Sci Rev* 22: 121-143, 1994.

44. Helmrigh SP, Ragland DR, Paffenbarger RS, Jr. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sport Exerc* 26: 824 - 830, 1994.
45. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 325: 147-152, 1991.
46. Lynch J, Helmrigh SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT: Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Int Med* 156: 1307-1314, 1996.
47. Haffner SM: The insulin resistance syndrome revisited. *Diabetes Care* 19: 275-277, 1996.
48. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP: Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican Americans. *Diabetes* 44: 1386-1391, 1995.

49. Hara H, Egusa G, Yamakido M.: Incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its risk factors in Japanese-Americans living in Hawaii and Los Angeles, *Diabet Med* 13: S 133 -42, 1996.
50. Bergman RN, Watanabe R, Rebrin K, Ader M, Steil G: Toward an integrated phenotype in pre NIDDM, *Diabet Med* 13 : S67-77, 1996.
51. Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, Hagura R: A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med* 13: S 120-6, 1996.
52. Melander A: Review of previous impaired glucose tolerance intervention studies. *Diabet Med* 13: Suppl 2):S20-2, 1996.
53. Fontbonne A, Charles MA, Juhanvague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwege E: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 19: 920-926, 1996.
54. Henry RR: Effects of troglitazone on insulin sensitivity. *Diabet Med* 13: S 148-50, 1996.

55. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. N E: JM 331 : 1188-1193, 1994.
56. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA. Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study, Diabetes Care 20: 537-544. 1997.

Tabla 1
Resumen de los Factores de Riesgo de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Características demográficas	Resistencia a la insulina y secreción
Edad avanzada	Nivel superior de insulina en ayunas
Raza/etnia	Mayor resistencia a la insulina
Urbanización	("clamp", IVGTT*)
Occidentalización	Menor secreción de insulina
Obesidad	Mayor nivel de proinsulina
Peso - índice de masa corporal más elevados	Dieta
Obesidad más prolongada	Dietas altas en calorías
Mayor circunferencia de cintura o relación cintura/cadera	Dieta alta en grasas/baja en carbohidratos
Distribución central de la grasa	Alimentos de alto índice glucémico
	Baja ingestión de fibras
	Mayor consumo de alcohol **

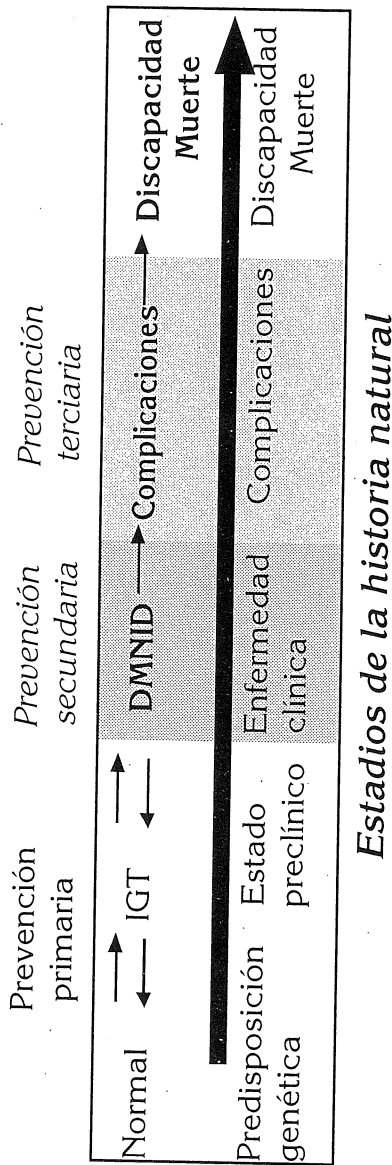
Intolerancia a la glucosa Nivel superior de glucosa en ayunas, posterior a la exposición Insuficiencia de tolerancia a la gluco- sa (IGT) Embarazo Diabetes de la gestación Crecimiento fetal deficiente	Actividad física Niveles bajos de actividad física rutinaria Niveles bajos de actividad para lograr buenas condiciones físicas Genes Antecedentes familiares de diabetes Múltiples genes y regiones de los candidatos en estudio
---	--

* Prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa

** Factor no tan bien establecido

Figura 1

Historia natural de la diabetes Tipo 2 y estadios en los que se la podría prevenir



DMNID: Diabetes Mellitus No Insulino-Dependiente (en inglés NIDDM)
 IGT: Insuficiencia de tolerancia a la glucosa

Prediction and Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus

Richard F. Hamman, M.D., Dr.P.H.
University of Colorado School of Medicine
Department of Preventive Medicine
and Biometrics

Prediction



- Predict:
“To declare or tell in advance...”
- In the case of diabetes -
the ability to determine with reasonable
certainty who will develop diabetes using a
constellation of “risk factors”, prior to the
development of overt diabetic glucose
intolerance

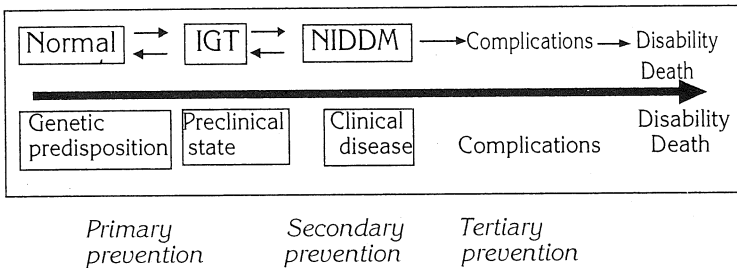
Goals

- Review factors that predict Type 2 diabetes
- Explore strategies for clinical risk prediction and future needs
- Present an example of primary prevention of Type 2 - The Diabetes Prevention Program (DPP)

What is meant by “primary” prevention?

- Primary
 - Preventing onset of the disease or condition
- Secondary
 - Preventing the development of complications
- Tertiary
 - Improving the prognosis of complications
 - Rehabilitation

Stages in the natural history of Type 2 diabetes

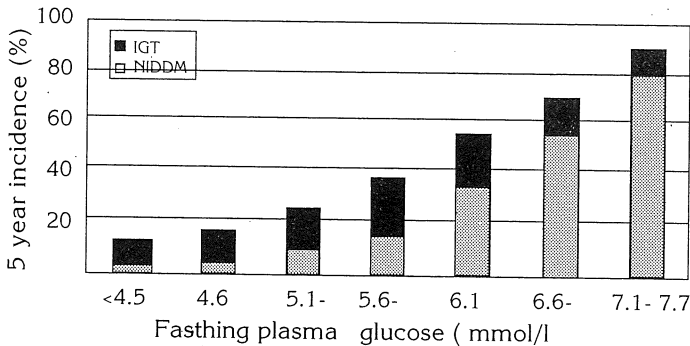


Risk factors for type 2 diabetes

- Demographic characteristics
- Obesity related variables
- Glucose intolerance
- Insulin resistance and secretion
- Pregnancy related variables
- "Environmental" variables
- Genes

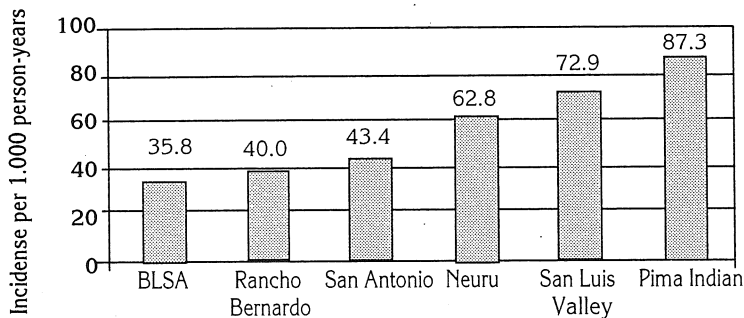
Factors that predict the development of Type 2 diabetes

Incidence of Type 2 diabetes by fasting glucose level in Nauruans



Dowse, Zimmet & Collins Diabetes 45: 1367, 1996

Incidence of Type 2 diabetes among persons with 1GT in six studies

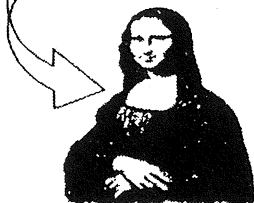


Edelstein et al Diabetes 46: 701, 1997

Weightgain



Each unit increase in BMI (about 2.7 - 3.6 kg) increases Type 2 diabetes risk by 121 percent!

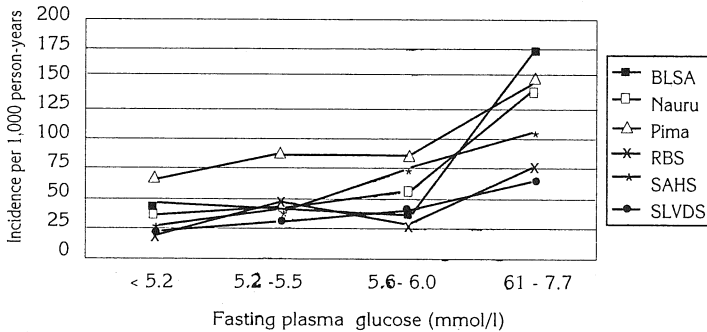


68 - 72 % of diabetes risk in the U.S. is attributable to or associated with excess weight

For every kilogram increase in weight over 10 years Type 2 diabetes risk increases 4.5%

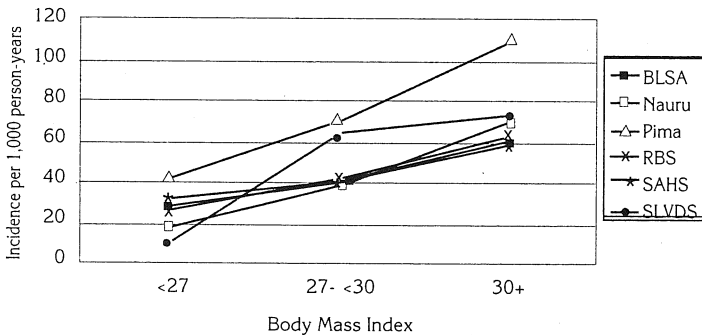
Ford et al Amer J Epidemiol 146: 214 1997

Incidence of Type 2 diabetes among persons with IGT by level of fasting glucose



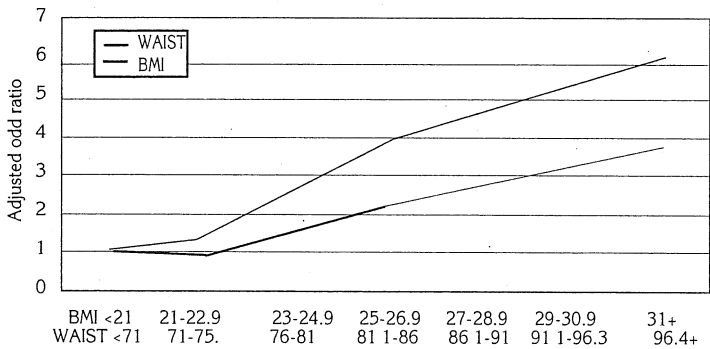
Edelstein et al Diabetes 46:701.1997

Incidence of Type 2 diabetes among persons with IGT by level of BMI



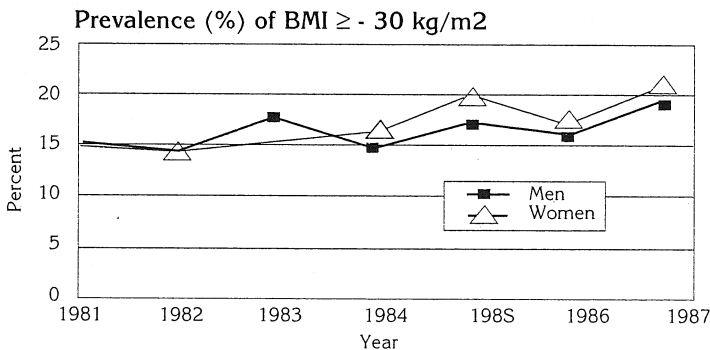
Edelstein et al Diabetes 46:701.1997

Type 2 diabetes risk by level of BMI and waist circumference



Carey et al *Amer J Epidemiol* 145: 614,1997

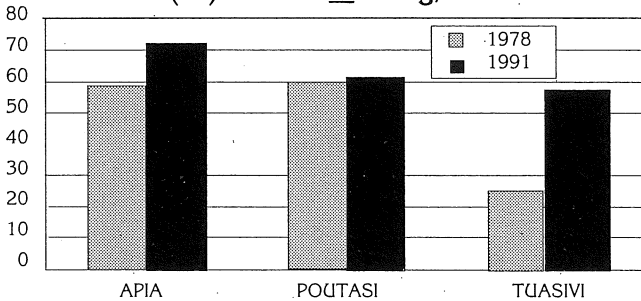
Secular trends in prevalence of obesity in U.S. upper Midwest



Shah et al *Int J Obesity* 15: 499: 1991

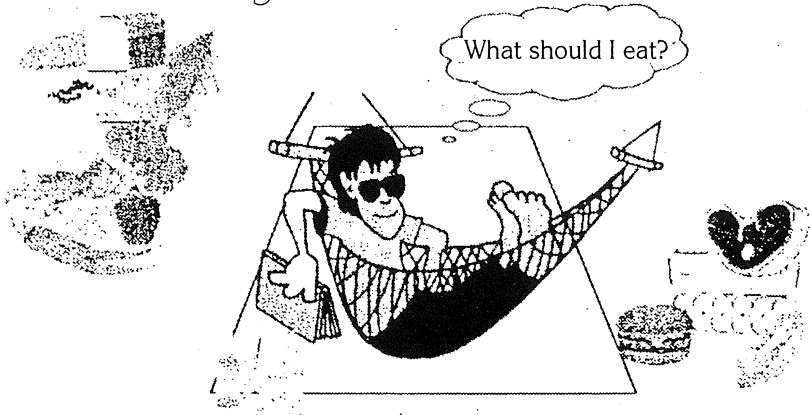
Increases in obesity in Western Samoa from 1978 - 1991

Prevalence (%) of BMI ≥ 30 kg/m². Females



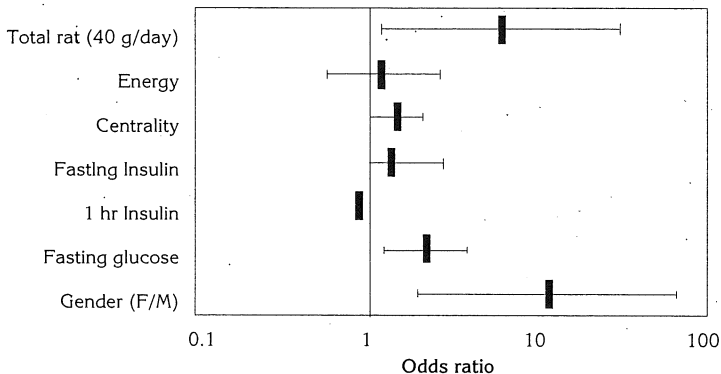
Hodge et al Int J Obes 18: 419, 1994

Dietary factors



Risk of Type 2 diabetes among persons with IGT

San Luis Valley Diabetes Study



Marshall JA et al Diab Care 17: 50, 1994

4.3 years of follow-up

Physical activity

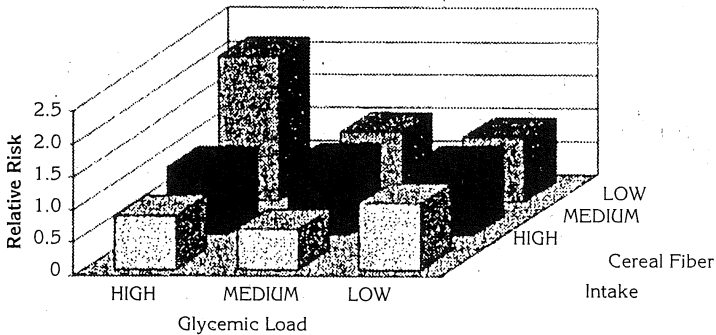


Lower Type 2 diabetes rates in:

- active vs. inactive
- rural vs. urban
- former athletes
- exercise as weight control
- traditional activities

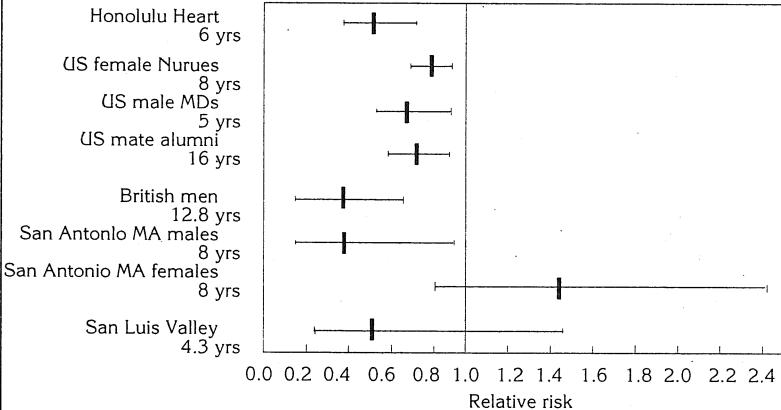


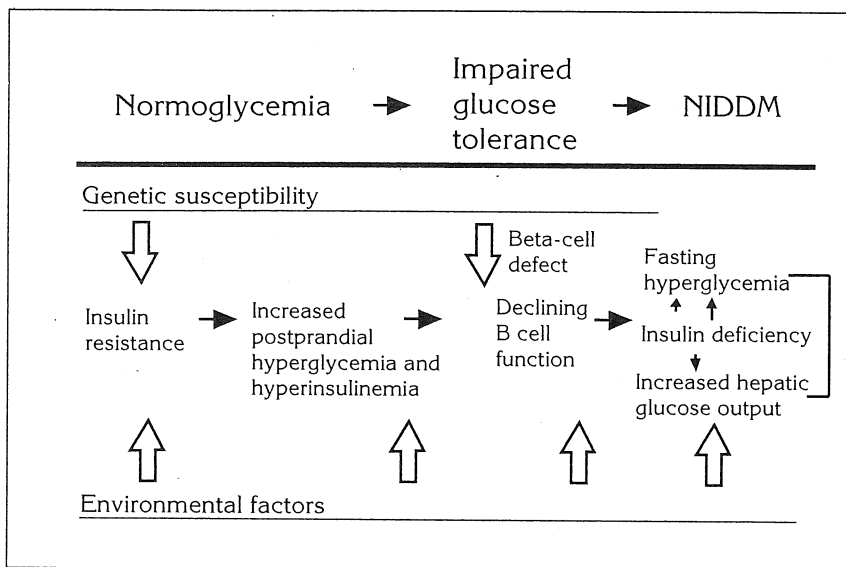
Relative risk of Type 2 diabetes by level of glycemic load and cereal fiber intake



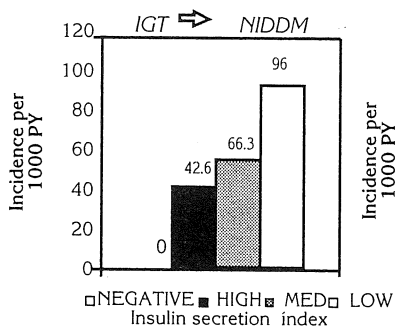
Salermon et al *Diabetes Care* 20: 545., 1997

Prospective studies of physical activity and risk of Type 2 diabetes

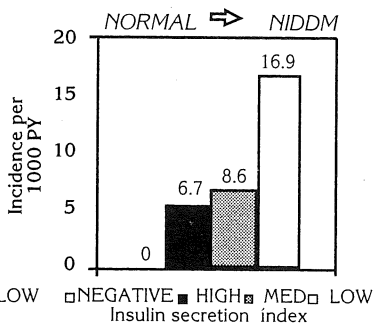




Incidence of NIDDM, by insulin secretion index

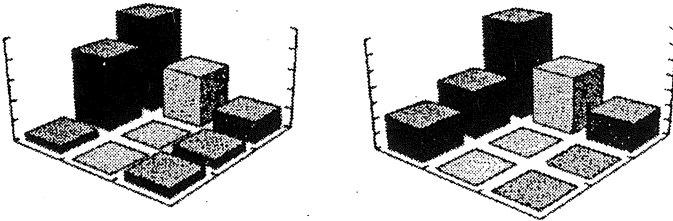


N = 49 cases, 148 persons 619 P. Y

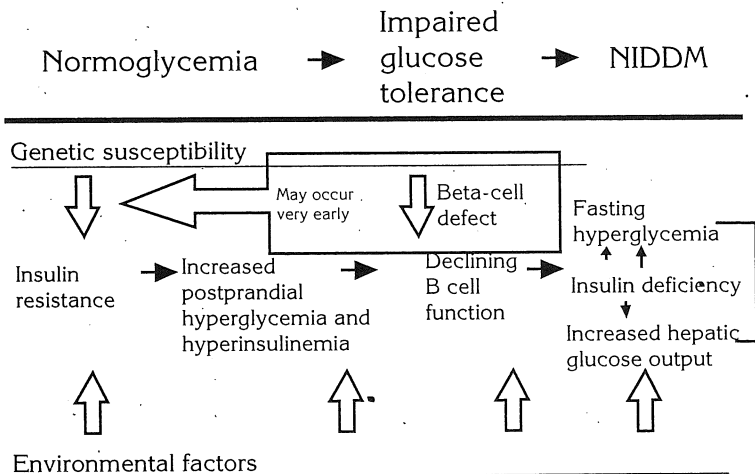


N = 29 cases, 830 persons, 3983 P. Y

Cumulative incidence of NIDDM by insulin secretion index (ISI) and fasting insulin level



Persons with $ISI \leq 0$ were excluded.



Possible strategies for prevention of NIDDM

- Lifestyle
- Weight loss, reduction of dietary fat reduction of abdominal obesity, increased physical activity
- Medications
 - Decrease post-prandial glycemia and insulin response
 - Reduce hepatic glucose output
 - Lower glycemia
 - Reduce insulin resistance
- Public health vs. individual strategies

Intervention trials before 1985

- British trials of phenformin and tolbutamide

Jarrett et al. *Diabetologia* 1979; 16: 25-30

Keen et al. *Diabetologia* 1982; 22: 73-78

- INSERM trial of glibenclamide and biguanide

Papoz et al. *Diabetologia* 1978, 15: 373-380

- No effects on Type 2 incidence, blood glucose or insulin levels

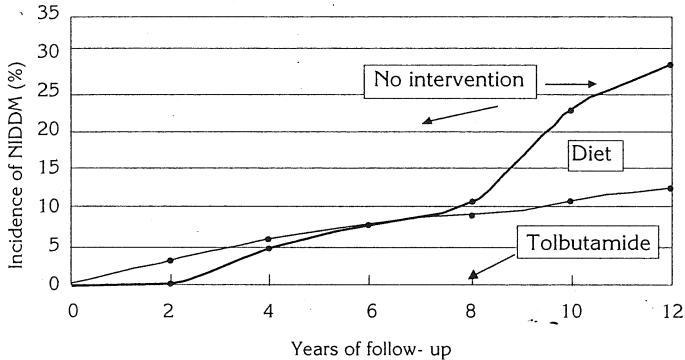
Previous clinical trials

Malmö Study

GROUP	NIDDM incidence at 10 yrs	
Tolb + diet	10.2 %	n = 49
Placebo + diet	12.5 %	n = 48
Diet only	14.0 %	n = 50
No therapy	28.8 %	n = 59
Tolb + diet (compliant)	0.0 %	n = 23

Sartor et al *Diabetes* 1980; 29: 41-49

Malmohüs Study



Sartor et al. *Diabetes* 1980; 29: 41-49

BIGuanides and Prevention of the Risks in Obesity (BIGPRO1) Trial

• Metformin treated group vs. Placebo

- 2 kg weight loss
- Less rise in fasting glucose ($p = 0.05$)
 - Only in subjects with abnormal glucose tolerance as baseline
- Lower 2 hr insulin level ($p = 0.06$)
- Lower t-PA antigen ($p = 0.02$)
- No change in Total-, HDL-, LDL- cholesterol, triglycerides, blood pressure or 2 hour glucose level

Fontbonne, et al. *Diabetes Care* 1996;19: 920-926

Malmo feasibility study

GROUP	NIDDM incidence at 6 years	
IGT: Diet+exercise	10.6%	n=161
IGT: No treatment	21.4%	n=56
Normal OGTT	0.0%	n= 114
<i>3.3 kg weight loss in diet+exercise group</i>		
<i>Reduced 2 hour insulin level; but no change in 40"</i>		
<i>insulin levels</i>		

Eriksson & Lindgarde Diabetologia 1991; 34; 891-898

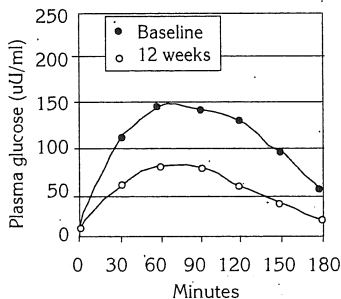
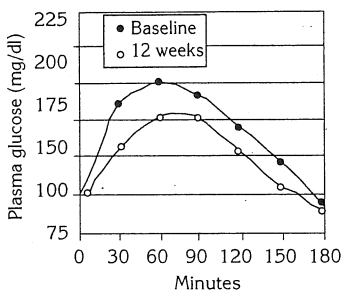
Troglitazone studies

- 18 obese non-diabetic subjects 7 with IGT
- Randomized to Troglitazone or Placebo for 12 weeks
 - Decreased glucose and insulin during OGTT
 - 6/7 with IGT returned to normal
 - Improved insulin sensitivity (FSIGT), and glucose disposal rate (clamp)
 - Lower systolic and diastolic BP
 - No change in LDL, HDL, or Triglycerides

Nolan et al. NEJM 1994; 331: 1188-1193

Troglitazone effects during OGTT

Placebo group showed no differences



Nolan et al. NEJM 1994; 331: 1188-1193

Summary of clinical trials

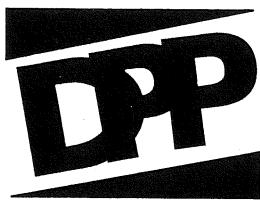
- Lack of effectiveness of limited diet intervention and oral hypoglycemic agents from early studies in UK, France
- More recent studies suggest that Lifestyle, perhaps oral hypoglycemic agents, will improve insulin sensitivity and decrease NIDDM risk
- Limited data suggest that both metformin and troglitazone may reduce hyperinsulinemia, perhaps hyperglycemia
 - Insulin sensitivity may improve more than glucose tolerance, at least over short intervals
- Longer duration, larger studies clearly needed

Da Qing IGT and Diabetes Study

a Adjusted for BMI and fasting glucose

Pan et al. Diabetes Care 20: 537, 1997

Example of primary prevention



The Diabetes Prevention Program

DPP Goals

Primary goal

- To prevent or slow the development of Type II diabetes in persons at high risk (IGT)

Secondary goals

- Prevent or delay the development of fasting hyperglycemia
- Reduce CVD risk factors and CVD endpoints
- Prevent or delay the development of diabetes complications

DPP Study Population (cont.)

Exclusion Criteria

- Cardiovascular
 - MI Stroke or TIA in past 6 months
 - Uncontrolled hypertension
 - Diabetes by current criteria
- Triglycerides > 600 mg/dl (treated)
- Pregnancy
- Other

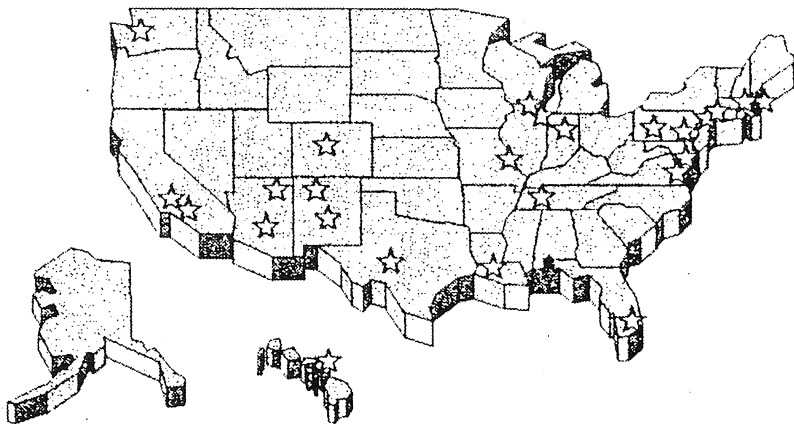
DPP Study Population

Eligibility Criteria

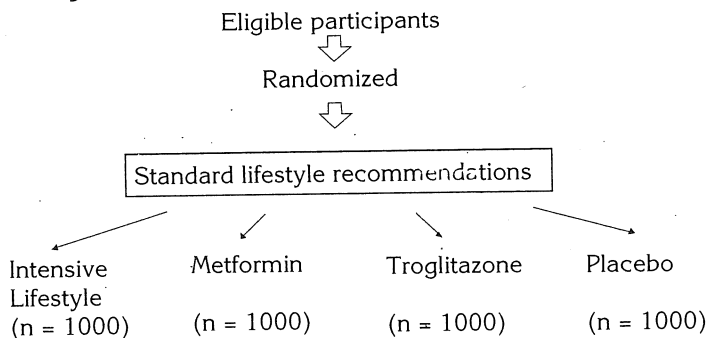


- Individuals with IGT
 - Fasting glucose 95-125 mg/dl (5.3 - 6.9 mmol/L)
 - and Two hour glucose 140-199 mg/dl (7.8 - 11.0 mmol/L)
- Body mass index ≥ 24 (Asians ± 22)
- Age ≥ 25
- Men and Women
- All ethnic groups - goal of 50% from high risk populations

Diabetes Prevention Program Clinics



Study interventions



Outcomes

• Secondary . . . continued

- Anthropometrics
- Cardiovascular risk factors
 - BP, Lipids (beta-quant), , LDL particle size, Apo B, fibrinogen TPA
- Cardiovascular events
 - MI, stroke procedures, symptoms ABI, ECG, carotid ultrasound
- Renal
 - urinary albumin
- Quality of Life
 - SF-36 Beck depression, anxiety scale
- Economic analysis

Outcomes

- Primary
 - Diabetes by WHO criteria with confirmation on repeat test
- Secondary
 - Glycemia
- OGTT, fasting glucose HgbA1c
 - Insulin sensitivity
 - fasting insulin
 - Insulin secretion
 - 30 min. insulin during OGTT, fasting proinsulin
- Physical Activity/Nutrition

STEP

1

Identify and screen high risk individuals
(family hx, obesity, race/ethnicity, age, prior elevated glucose?)



2

Oral glucose tolerance test
(fasting BG 95 -hr BG 140 - 199)



3

Initiate 3 week run-in period
(DPP info, placebo, keep diet/activity records, appointments)



4

Randomize



Lifestyle Intervention



Intensive Lifestyle Modification-

A comprehensive program with the following specific aims:

- Reduction of fat and calorie intake
- Exercise increased by an extra 700 kcal / wk
- ≥ 7% loss of body weight

Drug Interventions



Metformin - 850 mg b.i.d. + Troglitazone placebo q.d.

Troglitazone - 400 mg q.d. + Metformin placebo b.i.d.

Placebo -Troglitazone placebo q.d. +
Metformin placebo b.i.d.

Lifestyle Intervention (cont.)



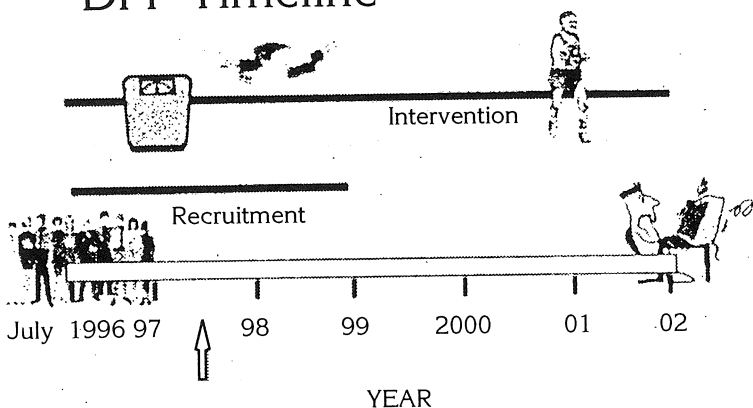
- Assigned to a case manager
- Completes 16 session curriculum (20-22 hours)
 - Nutrition (keep food diaries, count grams of fat)
 - Exercise (minimum 20 min. 4 times' week)
 - Stress management
- Encouraged to attend "short courses" for duration of the trial
- Followed monthly
 - Every-other-month contact must be in person
- Quarterly outcomes assessment
 - measurements
 - blood tests

SCREENING AND ELIGIBILITY

Number of participants
as of Sept 30, 1997

Step 1 screening	75,589	
Step 2 OGTT	12,447	16.4 %
Step 3 start run-in	1,732	14.0 %
Step 3 end run-in	1,510	87.2 %
Step 4 randomization	1,367	90.5 % 1.8%

DPP Timeline

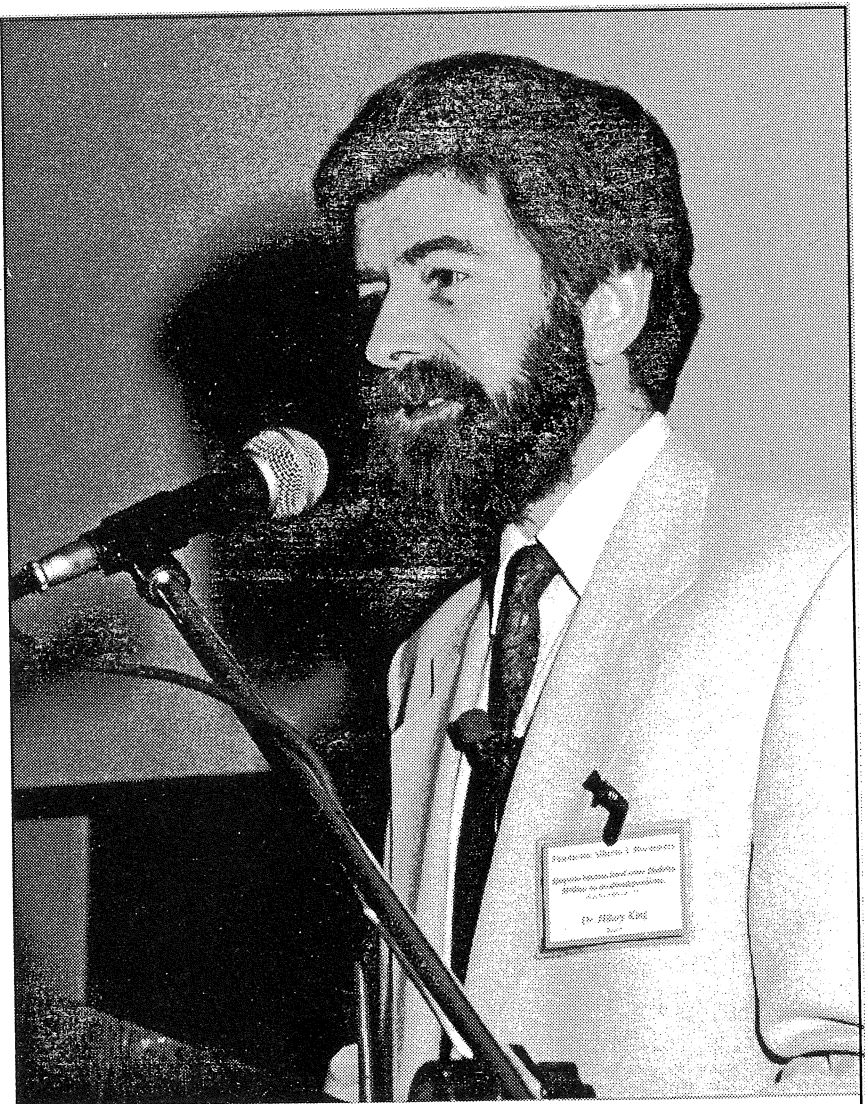


Summary

- Type II diabetes is an appropriate target for prevention
 - enormous human and financial costs
 - difficulty treating Type II once it develops
 - presence of identifiable risk factors
 - availability of interventions to improve glucose tolerance
- DPP is a multicenter NIH, voluntary agency and industry sponsored trial. designed to test whether the primary prevention of Type II diabetes can be achieved
- Results will have considerable implications for health care delivery

Recruitment

- Challenges include
 - Promoting an understanding of the need for a clinical trial to prevent Type II diabetes
 - Fostering participation among individuals who consider themselves healthy
 - Recruiting from diverse ethnic and racial groups
- Tools available -
 - Media support services
 - Study-wide brochures
 - Flyers and fact sheets
 - Informational videos
 - Community advisory boards
 - Recruitment Assistance Program to monitor and assist with recruitment



Dr. Hilary King

Dr. Hilary Owen Meredith King
(O.M.S., Ginebra, Suiza).

Es Consultor y es actualmente Senior Medical Officer Responsible for Diabetes, Division of Noncommunicable Diseases de la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra.

Ha realizado investigaciones sobre Diabetes en Papúa, Nueva Guinea y desarrolló su carrera en Inglaterra y Australia.

Recibió Medalla Harved Rifkin de la American Diabetes Association y es Miembro Honorario Vitalicio de la International Diabetes Federation.

Ha publicado 120 trabajos sobre temas de Epidemiología de la Diabetes y editado 5 libros.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS: UNA PERSPECTIVA GLOBAL DE LA SALUD PÚBLICA

Hilary King, MD, Dsc FFPHM

Medical Officer Responsible for Diabetes, Division of Noncommunicable Diseases

Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), Ginebra, Suiza

La epidemia global de la diabetes

Tradicionalmente, la diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM) se consideraba una enfermedad afluyente, causada por un estilo de vida demasiado indulgente. Por esta razón, se presumió que era principalmente un problema de los países industrializados del mundo. Sin embargo, durante las últimas dos décadas, una cantidad sustancial de información epidemiológica sobre diabetes ha aparecido a nivel mundial, y el cuadro emergente es marcadamente diferente de la creencia tradicional.

Desde 1988, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) ha estado recabando todo este tipo de información que se hubiera determinado de acuerdo con la metodología de relevamiento recomendada (1). En 1993, la O.M.S. publicó estimaciones globales de la prevalencia de la diabetes y la tolerancia insuficiente a la glucosa en adultos (2). Estos datos suministraron, por primera vez, un cuadro detallado de la epidemia emergente de

NIDDM en todas las regiones del mundo.

En las poblaciones africanas y asiáticas, la diabetes fue muy rara (1%) en la localidad rural de Bantu en Tanzania. Asimismo, resultó rara en Da Qing en China y en la India rural. La prevalencia fue cercana al 10% en los árabes tunecinos, del 14% en los habitantes de Omán y estuvo en el orden del 10-20% en las poblaciones migratorias de la India (tanto en las localidades rurales como en las urbanas). La prevalencia excedió el 10% entre los mauritanos chinos.

En las poblaciones americanas, se registró la menor prevalencia ($< 1\%$) en las localidades rurales de los indios mapuches en Chile. En los Estados Unidos de Norteamérica, la población de raza negra presentó un riesgo mayor (de aproximadamente el 10%), en comparación con una prevalencia del 5-7% en la población de raza blanca. En los hispanos de EE UU, la prevalencia fue aproximadamente del 10- 20%. La diabetes alcanzó la prevalencia extrema del 50% en los indios pimas en el rango de edad de 30-64 años.

En las poblaciones europeas, la prevalencia fue por lo general menor, con un rango del 2 - 4% en la Rusia Siberiana al 10% en Italia y Malta.

En las poblaciones del Pacífico, la prevalencia fue altamente variable. No se registró diabetes en una pequeña muestra de población montañosa papú en Nueva

Guinea, y la prevalencia fue baja en las localidades rurales melanesias de las islas Fiji y en la Polinesia. Las tasas fueron superiores en los micronesios urbanizados, y se observaron tasas extremadamente altas en los habitantes de Nauru ($>40\%$), cercanas a las de los pimas.

En las comunidades, en las cuales la diabetes se ha convertido en un problema común, también tiende a desarrollarse a una edad relativamente temprana. Los datos de la O.M.S. sugieren que la intolerancia a la glucosa es, con frecuencia, muy común en mujeres de edad fértil, representando una amenaza tanto para la madre como para el feto (3).

Recientemente, se realizó otro estudio, en el cual se vincularon datos específicos de la edad provenientes de la base de datos recopilada por la O.M.S. con estimaciones demográficas y proyecciones emitidas por las Naciones Unidas, con el fin de estimar la cantidad de personas con diabetes en todos los países del mundo en tres momentos, los años 1995, 2000 y 2025 (4)

Se estima que la cantidad de adultos con diabetes en el mundo aumentará 122%, de 135 millones en 1995 a 300 millones en 2025. Habrá un incremento del 42%, de 51 millones a 72 millones, en los países desarrollados. En los países en vías de desarrollo, el aumento será del 170%, de 84 millones a 228 millones. En consecuencia, para el año 2025, más del 75% de todas las personas con

diabetes estarán en los países en desarrollo (Figura 1). A nivel regional, los aumentos máximos ocurrirán en el Sudeste Asiático, en América y el Medio Oriente (Figura 2).

Los diez primeros países del mundo en términos de cantidad de personas con diabetes en 1995 y 2025 figuran en la Tabla 1. En ambos momentos, los tres países con el mayor número de personas con diabetes son la India, China y los Estados Unidos de Norteamérica. En 1995, figuran entre los diez primeros la Federación Rusa, Japón, Brasil, Indonesia, Pakistán, México y Ucrania. Para el 2025, se encontrarán entre los primeros diez Pakistán, Indonesia, la Federación Rusa, México, Brasil, Egipto y Japón. Por lo tanto, habrá una tendencia de que ciertos países en desarrollo pasen a formar parte de la lista y de que ciertos países industrializados salgan de ésta.

La Figura 3 muestra la cantidad de personas diabéticas en tres rangos de edad, 20-44 años, 45-64 años y de 65 años en adelante, por región del mundo para los años 1995 y 2025. Si se tiene en cuenta al mundo como una totalidad, el grupo de 45-64 años contuvo el mayor número de individuos con diabetes en 1995, y esta tendencia se seguirá acentuando para el año 2025.

La estructura de edad de las poblaciones diabéticas de países desarrollados y en desarrollo son marcadamente diferentes. Para los países en desarrollo, la estructura de edad es por lo general similar a la del mundo en su totalidad. Sin embargo, para los países desarrollados, es el grupo de mayor edad quien presenta ambos indicado-

res, el mayor número de personas con diabetes en 1995 y es asimismo quien experimentará el máximo incremento para el año 2025.

La respuesta internacional

Si bien el cuadro es alarmante, existen razones para ser optimistas. En primer lugar, hay una evidencia creciente de la capacidad de prevención de las dos formas principales de diabetes. Un informe reciente de la O.M.S. se dedicó a la prevención de la diabetes (5). Entre sus conclusiones se halló el hecho de que gran parte del incremento de la prevalencia de la diabetes se puede deber a estilos de vida poco saludables. La obesidad, la falta de ejercicio físico periódico y una dieta inapropiada (demasiados carbohidratos y grasas) constituyen la raíz del incremento de la diabetes no insulina-dependiente. Estos son factores que tanto el individuo en riesgo como comunidades enteras pueden modificar.

El aspecto más costoso de la diabetes, tanto para el individuo como para la sociedad en su conjunto, son sus complicaciones a largo plazo. Aquí también existe un considerable alcance de la prevención.

Muchas cegueras debidas a retinopatías diabéticas se pueden evitar hoy en día a través de la detección temprana y de intervenciones con terapia láser. En muchos países en desarrollo, las úlceras e infecciones en los pies, que pueden conducir a gangrena y pérdida de las extremidades, así como las infecciones sistémicas y la muer-

te, son posiblemente la consecuencia más importante de la diabetes (Tabla 2). Estos problemas en los pies se pueden eliminar en gran parte a través de una higiene apropiada y de calzado adecuado.

La comunidad internacional está respondiendo al desafío planteado por la epidemia global de diabetes de varias maneras. En 1989, la Asamblea Mundial de la Salud, el máximo cuerpo gubernativo de la O.M.S., adoptó una Resolución sobre la prevención y el control de la diabetes. Apeló a todos los Estados Miembros a determinar la importancia nacional de la diabetes e implementar medidas para su prevención y control (5). En el mismo año, una reunión de diabetólogos, representantes de las autoridades sanitarias y de las personas con diabetes sancionó la conocida Declaración de San Vicente sobre el cuidado de la diabetes y la investigación en Europa, declaración que estableció las metas y objetivos para reducir las consecuencias adversas de la diabetes (6).

La Región Mediterránea Oriental de la O.M.S. ha establecido una Fuerza de Tarea para el control de la diabetes y ha publicado varios documentos de apoyo para asistir a los países miembros (7-9). En África, la O.M.S. y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) han trabajado juntas con el fin de producir normas para el tratamiento de la diabetes no insulina-dependiente en África (10).

Muy recientemente, la O.M.S. y la Federación Internacional de Diabetes han aunado fuerzas en la Región de las Américas y han adoptado la Declaración de Diabetes de las Américas (11). Con un concepto similar al de la Declaración de San Vicente, la Declaración de las Américas condujo a la formación de una estructura administrativa y a la designación de las Fuerzas de Tareas para ocuparse de áreas críticas tales como comunicaciones, educación y asuntos políticos. En la actualidad, se está evaluando la condición de aptitud de las autoridades nacionales de la región para la acción de prevenir y controlar la diabetes.

A nivel global, el programa de diabetes en la Oficina Central de la O.M.S. conduce estudios epidemiológicos y vigilancia, organiza la formación profesional, establece normas y estándares tales como criterios de diagnóstico y actúa como centro de referencia para la información de salud pública sobre diabetes. El programa ha publicado normas tanto para el desarrollo (12) como para la implementación (13) de los programas nacionales de diabetes, ya que se consideran el elemento central en la estrategia de prevención y control. Con el fin de destacar el conocimiento y el entendimiento acerca de la diabetes, la O.M.S. y la Federación Internacional de Diabetes patrocinaron en forma conjunta el Día Mundial de la Diabetes el 14 de Noviembre de cada año.

Desarrollo de los programas nacionales de diabetes

Un programa de diabetes se puede definir operativa-

mente como una serie de actividades planificadas a nivel nacional, de distrito o local, que gozan de la aprobación de las autoridades nacionales, establecieron objetivos, un protocolo escrito, plazos de tiempo e instrumentos de evaluación.

Los principales objetivos de los programas de diabetes son:

- reducir la incidencia (prevención primaria)
- reducir las complicaciones (prevención secundaria / terciaria)
- aumentar el conocimiento, la toma de conciencia y las habilidades
- mejorar la eficacia del sistema de asistencia sanitaria al diabético (por ejemplo, el grado en el cual se obtienen los resultados deseados) y su eficiencia (por ejemplo, la relación entre los resultados y los recursos utilizados).

Los pre-requisitos más importantes para los programas de diabetes son respaldo político, liderazgo, recursos, estructura administrativa y promoción, tanto para el público como para las autoridades.

Se sugiere una secuencia de pasos consecutivos para desarrollar un programa de diabetes:

1. Obtener la aprobación oficial
2. Formar un comité directivo/asesor y una estructura administrativa

3. Designar un funcionario ejecutivo / líder de grupo motivado y aceptado
4. Empezar un análisis de la situación
5. Definir los estándares de la asistencia deseada de la diabetes
6. Priorizar los objetivos específicos de los países
7. Desarrollar un plan de trabajo, marco temporal y presupuesto
8. Lograr consenso con todas las partes involucradas
9. Obtener respaldo oficial
10. Implementar el programa
11. Monitorear y evaluar el programa
12. Revisar el programa y desarrollar componentes adicionales.

El comité directivo / asesor intersectorial debería incluir a todos los grupos comprometidos en el cuidado de la diabetes. El director del programa debería actuar a través de centros de asistencia terciarios, secundarios y primarios y coordinar los servicios de educación e información. El análisis de la situación debería evaluar la importancia de la diabetes en el país, las necesidades y los recursos disponibles.

Se deberá definir los estándares apropiados de cuidado en los niveles de cuidado primario (el primer contacto médico), secundario (hospital de primer nivel) y terciario (centro de diabetes).

Se deberá determinar el conocimiento, las habilida-

des, los materiales y los equipos requeridos en cada nivel. Se deberán decidir los niveles apropiados para el diagnóstico definitivo, la disponibilidad de insulina, las drogas y diagnósticos, la educación específica sobre diabetes y los servicios de especialistas. Se deberá brindar especial consideración al sistema de referencia, la diabetes en el embarazo, la frecuencia de revisión del paciente, el monitoreo de control, etc.

Los objetivos específicos de los países se derivarán y priorizarán sobre la base del análisis de la situación, por un lado, y los estándares apropiados, por el otro.

Se deberá definir las responsabilidades, trazar marcos temporales realistas, y acordar y asegurar el presupuesto.

El consenso de todas las partes involucradas es de crucial importancia para la aceptación, convicción y "posesión" del programa. El respaldo oficial por parte de las autoridades sanitarias para cada programa, especialmente en países con sistemas de asistencia sanitaria altamente centralizados.

El monitoreo y la evaluación deben ser una parte integral de todos los programas, con el fin de reconocer el progreso, las fortalezas y debilidades. Se recomienda enfocar la atención primero en los indicadores del proceso, por ejemplo, capacidades de diagnóstico y trata-

miento de los proveedores de la asistencia sanitaria, suficiencia de la educación profesional y de los pacientes, sistemas de referencia y servicios de especialistas, establecimiento de registros. Las mediciones de los resultados se pueden evaluar con posterioridad (a corto plazo: HbA_{1c}, cetoacidosis diabética, hospitalizaciones; a largo plazo: nueva ceguera, amputaciones, insuficiencia renal, resultados obstétricos, mortalidad).

Conclusión:

El rápido desarrollo a nivel mundial de la epidemia de diabetes, con sus efectos más marcados en los países en desarrollo, requiere de una respuesta global. La Organización Mundial de la Salud, en asociación con la Federación Internacional de Diabetes, otras organizaciones no gubernamentales y el sector privado, tienen que desempeñar un papel preponderante. Las acciones apropiadas incluyen la vigilancia epidemiológica, la formulación de políticas, el desarrollo de potencial humano disponible, la preparación de normas y la promoción. Todas estas medidas están destinadas a respaldar a los Estados Miembro de la O.M.S. con el establecimiento o el acrecentamiento de sus programas nacionales para la prevención y el control de la diabetes.

Referencias

1. Dowse G, Zimmet P: A model protocol for a diabetes and other noncommunicable disease field survey. *World Health Stats Quarterly* 45(4): 360-369, 1992.
2. King H, Rewers M: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucosetolerance in adults. *Diabetes Care* 16(1): 157-177, 1993.
3. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Diabetes and impaired glucose tolerance in women aged 20-39 years. *World Health Stats Quarterly* 45(4): 321-327, 1992.
4. World Health Organization, *World Health Report 1997: Conquering suffering, enriching humanity*. Geneva; World Health Organization, 1997 pp. 152-156.
5. Prevention of Diabetes Mellitus; report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series No. 844).
6. Krans HMJ, Porta M and Keen H (Eds.) (1992) *Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration action programme*, Copenhagen, WHO/IDF Europe (EUR/ICP/CLRO55/3).

7. Alwan A. (Ed.) (1993) Diabetes prevention and control: a call for action. Alexandria, WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, (WHO-EM/DIA/3/E/G).
8. Alwan A. (Ed.) (1993) Management of diabetes mellitus: standards of care and clinical practice guidelines. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, (WHO-EM/DIA/6/E/G).
9. Alwan A, King H, MacKinnon M (Eds.) Health education for people with diabetes. Alexandria: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 1996 (WHO-EM/DIA/7/E/G).
10. Mbanya J-C, Bonnici F, Nagati K (Eds.) Guidelines for the management of non-insulin dependent diabetes in Africa. Athens: Novo Nordisk A/S, 1996.
11. Special report: Diabetes - a Declaration for the Americas. Bulletin of the Pan American Health Organization 30: 261-265, 1996.
12. Reiber G and King H, (1991). Guidelines for the development of a national programme for diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization (WHO/DBO/DM/91.1).

13. King H, Gruber W and Lander T, (1995).
Implementing national diabetes programmes:
report of a WHO meeting, Geneva, World Health
Organization, (WHO/DBO/DM/95.2).

Figura 1.



Figura 2

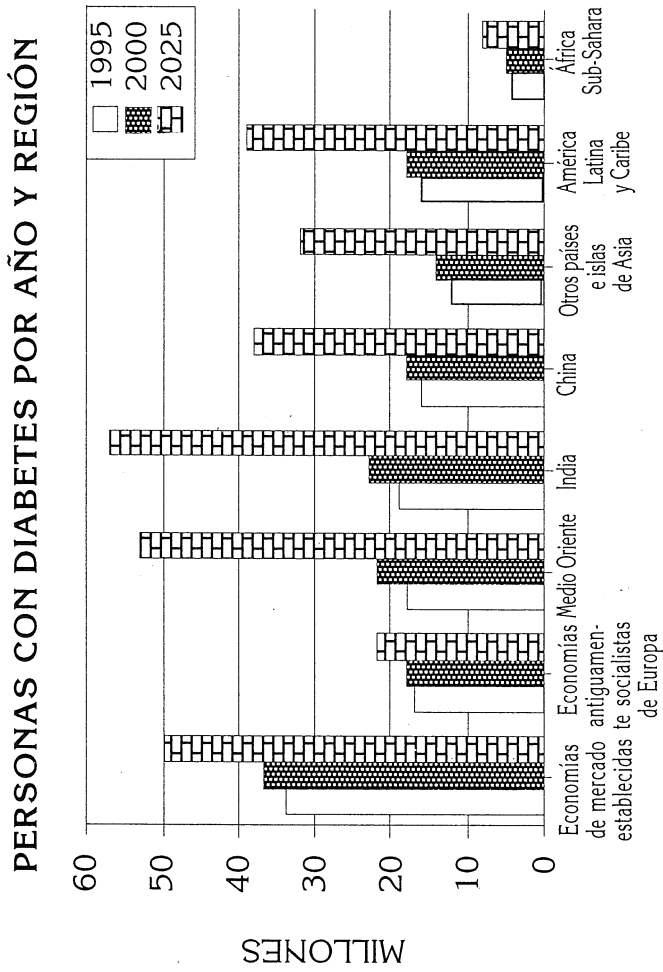


Figura 3

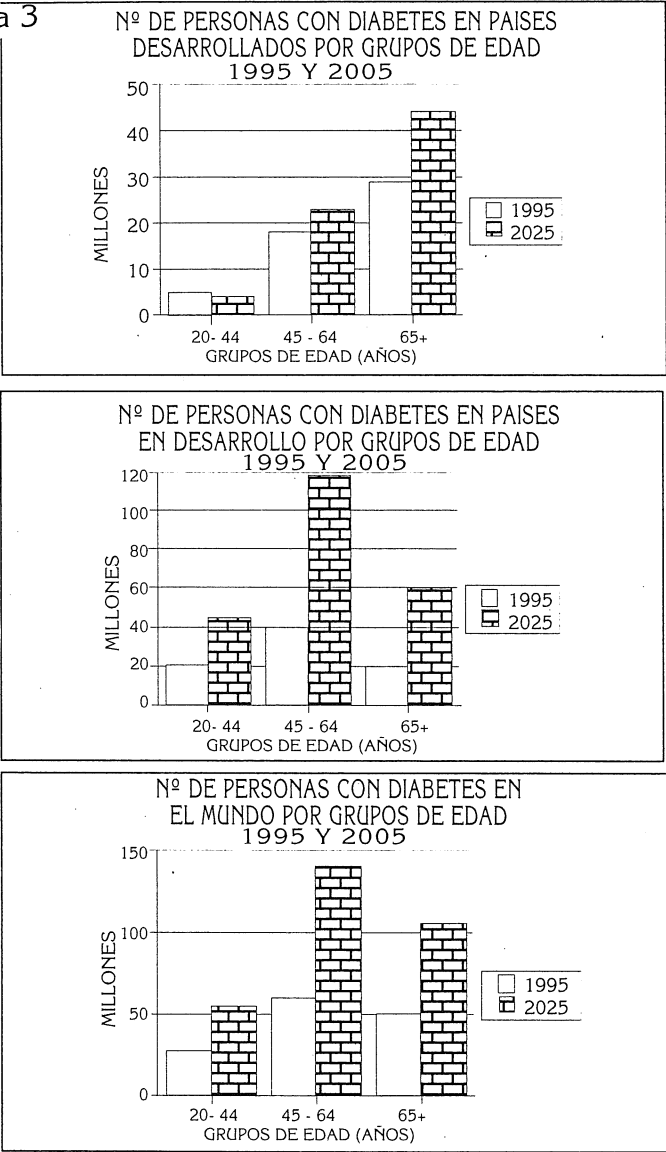


Tabla 1. Primeros diez países en cantidad de personas con diabetes, en 1995 y 2025.

Número	1995		2025	
	País	Millones personas	País	Millones personas
1	India	19,4	India	57,2
2	China	16,0	China	37,6
3	EE. UU.	13,9	EE. UU.	21,9
4	Feder. Rusa	8,9	Pakistán	14,5
5	Japón	6,3	Indonesia	12,4
6	Brasil	4,9	Feder. Rusa	12,2
7	Indonesia	4,5	México	11,7
8	Pakistán	4,3	Brasil	11,6
9	México	3,8	Egipto	8,8
10	Ucrania	3,6	Japón	8,5

Fuente: Informe Mundial de la Salud 1997 (4)

Tabla 2. Pautas de morbilidad y mortalidad de diabetes en Etiopía.

Razones para la admisión hospitalaria en 553 pacientes diabéticos etíopes	
Infeción	27%
Complicaciones agudas	19%
Control metabólico pobre	19%
Complicaciones crónicas	18%
Enfermedad gastrointestinal	9%
Enfermedad neurológica	2%
Malignidad	1%
Otros	5%

Causa de muerte en 88 pacientes diabéticos etíopes	
Infección	31%
Cetoacidosis diabética (DKA)	18%
Insuficiencia renal	16%
Ataque de apoplejía	13%
Enfermedad hepática	10%
Infarto de miocardio	3%
Otros	9%

Fuente: B.Seyoum (comunicación personal)



Dr. Peter Bennett

Dr. Peter Bennett

(Phoenix, Arizona, U.S.A.).

Es nacido en Inglaterra pero desde hace más de dos décadas reside en Phoenix, Arizona, en donde ocupa la Jefatura de la Epidemiology and Clinical Research Branch del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de los National Institutes of Health.

Sus trabajos sobre los Indios Pima son clásicos dentro de la Epidemiología de la Diabetes y han contribuido en forma sustancial para el conocimiento de la Diabetes Tipo 2.

Fue Presidente del Council on Epidemiology and Statistics de la American Diabetes Association, del International Diabetes Epidemiology Group y de la Society for Epidemiologic Research.

Entre otros, ha recibido las siguientes distinciones: Superior Service Award del Department of Health and Human Services, Lilly Award de la American Diabetes Association, Claude Bernard Award de la European Association for Study of Diabetes, Banting Medal, de la American Diabetes Association y Wade Hampton Frost Award, de la American Public Health Association.

La International Diabetes Federation ha instituido un Premio con su nombre sobre Epidemiología de la Diabetes.

ALBUMINURIA (MICRO Y MACRO): SU SIGNIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

por Peter H. Bennett, M.B., F.R.C.P.

Introducción

Las complicaciones vasculares son la causa de la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Todas las complicaciones vasculares se relacionan con la severidad de la hiperglucemia y su duración. En efecto, de manera tan excelente como lo demostró el Estudio de Control de Diabetes y de Complicaciones de la Diabetes (1), si se pudiera lograr un buen control glucémico y mantenerlo durante el curso de la diabetes, el comienzo y la progresión de las complicaciones comunes de retinopatía, nefropatía y neuropatía podrían, probablemente, evitarse o demorarse en gran medida a tal grado que no sea probable que progresen hasta el estadio en el cual comprometen el bienestar del paciente. Desafortunadamente, en muchos pacientes con diabetes tipo 2, en los que la enfermedad no diagnosticada puede existir durante algunos años, las complicaciones vasculares clínicamente significativas pueden estar presentes en el momento del diagnóstico o pueden desarrollarse al cabo de unos pocos años de detectar la enfermedad. Con el aumento de la aceptación de la importancia de los estadios más precoces de complicaciones vasculares y la disponibilidad de medios eficaces de prevención secundaria, se dispone de un potencial para mejores resultados (2).

Reseña

La nefropatía diabética fue descrita claramente en 1936 por Kimmelstiel y Wilson (3). Estos autores describieron la existencia de una patología renal característica -esclerosis glomerular intracapilar-asociada clínicamente con proteinuria, hipertensión, edema nefrótico e insuficiencia renal, en un grupo de pacientes de edad más avanzada a quienes en la actualidad se describiría como enfermos diabéticos tipo 2. Consecuentemente, la aparición de proteinuria se reconoció como un marcador de un pronóstico ominoso en pacientes con diabetes (4).

Sin embargo, la significación patofisiológica de la proteinuria se pasó por alto, por lo menos en poblaciones de origen europeo, debido a que tales pacientes morían con mayor frecuencia a causa de una enfermedad cardiovascular. La enfermedad renal como causa de muerte fue mucho más frecuente en pacientes con diabetes tipo 1 causante de hasta un 40% de las muertes en cohortes de pacientes con un seguimiento de 25 o 30 años, mientras que fue la causa fundamental de muerte en no más del 5 o del 10% de los individuos de más edad con diabetes tipo 2. Se reconoció ampliamente que, con mucha frecuencia, la proteinuria se asociaba con otras complicaciones tales como la retinopatía.

Los mecanismos patofisiológicos que producen proteinuria, y la forma en que éstos provocan finalmente insuficiencia renal, sólo se comprenden en forma par-

cial. La interpretación actual de estos mecanismos se indica en la Figura 1.

Macroproteinuria

Definición

La proteinuria clínica o la macroproteinuria se ha definido convencionalmente sobre la base de análisis de tiras reactivas en orina con resultados positivos persistentes. Con más ensayos cuantitativos de albúmina urinaria y de otras proteínas, se toma actualmente como indicador una excreción de proteína urinaria de por lo menos 500 mg/24 h o una excreción de albúmina urinaria de por lo menos 300 mg/día. Estos niveles también corresponden a una relación albúmina urinaria/creatinina de 300 mg/gm.

Determinantes de Proteinuria Clínica

Recién en los últimos años se comprendieron en detalle los determinantes de la proteinuria. Tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 el grado de glucemia y su duración influyen sobre la aparición de proteinuria y el riesgo de su desarrollo aumenta con un incremento de la duración de la diabetes. Además, la presión arterial es un predictor importante del desarrollo de proteinuria. En consecuencia, una vez que la proteinuria se desarrolla, la hipertensión empeora y, por último, contribuye al desarrollo y a la progresión de la insuficiencia renal.

La presencia de proteinuria tiene serias implicancias de pronóstico. Sin un tratamiento agresivo, el tiempo promedio de supervivencia de los pacientes con proteinuria clínica fue solamente de alrededor de 5 años en promedio antes de que sobreviniera la muerte debida, por lo general, a enfermedad cardiovascular, o, menos comúnmente, a insuficiencia renal. Varios estudios recientes demostraron que virtualmente todo el exceso de mortalidad asociada con el tipo 1 y el tipo 2 de diabetes ocurre en pacientes que han desarrollado proteinuria clínica (5,6). Además, en los últimos años, se evidenció que el riesgo de la proteinuria aumenta mucho en hermanos diabéticos que tienen otro hermano con diabetes y proteinuria (7,8). Es probable que este agregado familiar de la proteinuria tenga una base genética.

El desarrollo de análisis más sensibles de albúmina urinaria, mediante el uso, al principio, de radioinmunoensayo, pero más recientemente con el uso de técnicas de inmunoturbidimetría y nefelometría revolucionó la comprensión, la facilidad de medición y la evaluación de la significación de la enfermedad renal en la diabetes.

Microalbuminuria

Definición

La microalbuminuria se define como la excreción urinaria de 30 a 300 mg de albúmina por día, la cual corresponde a una relación albúmina urinaria/creatinina de 30 a 300 mg/gm.

Determinantes de la Microalbuminuria

Como ocurre con la proteinuria clínica, el desarrollo de la microalbuminuria está relacionado con el nivel de glucemia, la duración de la diabetes y la presión arterial. Contrariamente a lo que ocurre con la proteinuria clínica, la microalbuminuria puede desarrollarse con bastante frecuencia dentro de los primeros años después del desarrollo de la diabetes y mucho antes de la proteinuria clínica.

La importancia de la microalbuminuria es que sirve como marcador, no sólo de si el paciente desarrollará proteinuria clínica más tarde durante el curso de la enfermedad, sino que se asocia con el aumento de la presión arterial, con los incrementos de los triglicéridos séricos y con las disminuciones de las lipoproteínas de alta densidad, y, en la diabetes tipo 2, con el grado de resistencia a la insulina. Estas asociaciones explican, probablemente, por qué la microalbuminuria es un indicador potente del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Significación de Pronóstico

La importancia de la microalbuminuria se reconoció por primera vez en 1982 cuando se demostró que predecía el desarrollo de la muerte debida a insuficiencia renal así como también de la proteinuria clínica en la diabetes tipo 1 (9). Poco tiempo después, sin embargo, se demostró que la microalbuminuria predecía la muerte, espe-

cialmente ocasionada por enfermedad cardiovascular, en pacientes con diabetes tipo 2 (10,11). La microalbuminuria se presentó en un estadio de la diabetes en que la tasa de filtración glomerular es elevada, como ocurre habitualmente durante varios años después del comienzo de la diabetes. De esta manera, por primera vez, fue posible identificar un subgrupo de pacientes diabéticos con un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad macrovascular, en particular una enfermedad cardiovascular, así como también a los que tienen posibilidades de progresar hacia la proteinuria clínica y la insuficiencia renal. Por lo tanto, estos pacientes podrían beneficiarse con una intervención precoz para evitar o demorar estas complicaciones.

Manejo y Tratamiento

Análisis de rutina

En la actualidad, se acepta en alto grado que todos los pacientes diabéticos deberían someterse periódicamente a una batería de análisis no sólo para determinar la presencia de proteinuria clínica, sino también para determinar microalbuminuria (12). Mientras que varias sociedades nacionales varían de alguna manera en cuanto a sus recomendaciones, puede enunciarse que todos los pacientes con diabetes tipo 1, con una duración de cinco años o más y que todos los pacientes con diabetes tipo 2 deberían someterse a análisis de rutina por lo menos una vez por año para la determinación de microalbuminuria (13).

Se dispone de un número adecuado de métodos de examen de rutina. La determinación de la relación albúmina/creatinina en una recolección de orina de la mañana proporciona una manera razonablemente precisa y sensible de determinar la presencia de microalbuminuria. Si la muestra de orina es negativa a los análisis de tiras reactivas convencionales para la determinación de proteinuria, el ensayo de concentración de albúmina y de creatinina en esa orina puede proporcionar una medida confiable del grado de albuminuria. Además, los análisis de tiras reactivas, de los que se dispone comercialmente, por ej., Mitral II, y otros instrumentos, tales como el DCA2000, pueden realizar esos ensayos con rapidez.

Interpretación de los Resultados de los Análisis de Rutina

La excreción de albúmina varía considerablemente día a día, y está influenciada por un número de factores tales como el ejercicio. Dada la variación diaria, que puede ser de hasta $\pm 50\%$, una relación albúmina/creatinina inferior a 30 mg/gm puede tomarse como una buena prueba de que el paciente tiene un promedio de excreción de albúmina inferior a 50 mg/día. Por otra parte, un análisis positivo, es decir, superior a 30 mg/gm/día puede ser temporario. Si el análisis inicial es positivo, se recomienda repetirlo otro día. Se debe considerar que un individuo tiene microalbuminuria persistente cuando dos o más análisis dan resultados positivos.

Sin embargo, en el extremo superior del rango microalbuminúrico, ese análisis proporciona una manera razonablemente exacta de medir la excreción de albúmina. En tales casos, se recomienda repetir el análisis con mayor frecuencia que una vez por año para monitorear el deterioro o evaluar el éxito de una posible intervención. Actualmente, un tema dudoso es si todos los pacientes con microalbuminuria persistente deben o no recibir tratamiento activo si tienen glucemia y presión arterial bien controladas.

Tratamiento de la Albuminuria

A mediados de la década del '80, se demostró que el control cuidadoso de la presión arterial reducía el índice de disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes con macroproteinuria (14). Desde ese entonces, se aceptó que la presión arterial en pacientes con diabetes y macroproteinuria debe controlarse cuidadosamente para evitar el empeoramiento de la función renal, así como también para reducir el nivel de por lo menos un factor de riesgo cardiovascular importante.

Con la aparición y el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pronto se reconoció que estos agentes reducen el nivel de proteinuria mucho más que otras drogas antihipertensivas. Se postuló, por lo tanto, que el tratamiento con inhibidores de la ECA podría reducir o aun revertir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 1 y

tipo 2. Aunque se demostró en numerosas ocasiones que los inhibidores de la ECA reducen mucho más eficazmente el nivel de excreción proteica, no existe, sin embargo, ninguna prueba convincente de que su efecto para disminuir el deterioro de la filtración glomerular sea superior al de cualquiera de los otros agentes antihipertensivos.

¿Deberla tratarse la microalbuminuria ?

La eficacia de los inhibidores de la ECA para disminuir la excreción de albúmina plantea el interrogante de si estos agentes pueden evitar o no la progresión de la enfermedad renal o sus consecuencias. Mientras que la lesión fundamental que lleva a la albuminuria no se comprende con claridad, se estableció en la diabetes tipo 1 y tipo 2 que las lesiones morfológicas en el glomérulo pueden estar presentes o no en pacientes con microalbuminuria y aun cuando están presentes, sólo una pequeña proporción de los glomérulos indican esclerosis. Una pregunta importante es si el desarrollo de lesiones glomerulares puede evitarse o no, o, tal vez, incluso revertirse, con el tratamiento con estos agentes. No hay duda de que el nivel de excreción proteica casi siempre se puede reducir y aún normalizar con tratamiento con inhibidores de la ECA, pero hasta ahora no se ha demostrado que estos agentes eviten el desarrollo de los cambios morfológicos en el riñón, que por último conducen al deterioro de la filtración glomerular y a la insuficiencia renal. Por otra parte, algunas pruebas re-

cientes indican que los inhibidores de la ECA tienen un efecto beneficioso sobre la progresión de la retinopatía (16).

La progresión de la microalbuminuria a la proteinuria clínica y de la proteinuria clínica a la insuficiencia renal, está notablemente influenciada por la presión arterial. La presión arterial, por lo tanto, debe controlarse cuidadosamente en todos los pacientes con micro o con macroproteinuria con la esperanza de que esto no solamente disminuya la tasa de progresión de las lesiones renales y demore o evite el desarrollo de la insuficiencia renal, sino que también tenga efectos beneficiosos sobre las otras lesiones microvasculares, así como también disminuya el riesgo de enfermedad coronaria.

Conclusiones

El conocimiento de los antecedentes naturales y de la significación del pronóstico de la albuminuria ha avanzado considerablemente durante la última década. En la actualidad, se dispone de medios para detectar a aquellos individuos que tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones renales, así como también para identificar a aquellos individuos con un riesgo inusualmente alto de complicaciones cardiovasculares de diabetes. En la actualidad existen pruebas claras de que los factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular son factores de riesgo, por lo menos, tan importantes e incluso más marcados en pacientes diabéticos que en

pacientes no diabéticos. Esto fortalece el argumento a favor del tratamiento agresivo de los factores de riesgo, tales como la disminución de la presión arterial y del colesterol, hasta, por lo menos, el mismo grado que en los individuos no diabéticos, para disminuir la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Al mismo tiempo, la disminución de la presión arterial (y posiblemente también la disminución de los lípidos) puede reducir la tasa de desarrollo y el riesgo de insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Bibliografía

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977
2. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Prevention of Diabetes Mellitus: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series No. 844, Geneva, World Health Organization, pp. 100
3. Kimmelstiel P, and Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12:83-97
4. Caird FI. Survival of diabetics with proteinuria. *Diabetes* 1961;10:178-181
5. Messent J, Elliot T, Hill R, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin dependent diabetes mellitus: A twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41:836
6. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 1988; 37:1499-1504
7. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease: Evidence for

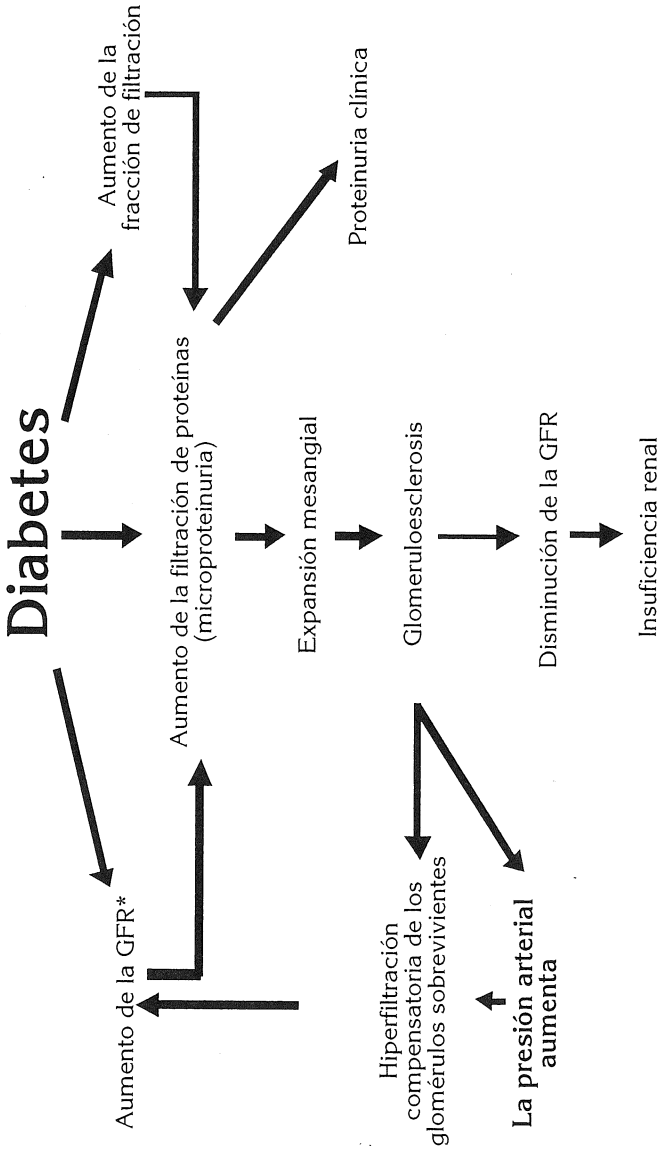
- genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 1161
8. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, et al. Familial predisposition to renal disease in twogenerations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438-443
 9. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud V, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:430
 10. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-360
 11. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GC, et al. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:736
 12. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084
 13. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney

Foundation from an Ad hoc committee of the Council on Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 107- 112

14. Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1:1175-1179
15. Nielsen FS, Rossing P, Gall M-A, et al. Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46:1182-1188
16. The EULLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349:1787-1792aaaa

Figura 1

Mecanismos propuestos para el desarrollo de la enfermedad renal en diabetes mellitus. Las anomalías funcionales, en particular, aumentan la filtración de las proteínas, conducen a la expansión mesangial del glomérulo y finalmente a la glomeruloesclerosis. La presión arterial acelera la aparición de proteinuria, y una vez que la glomeruloesclerosis se desarrolla, la presión arterial aumenta más para mantener la filtración a pesar del número reducido de glomérulos en funcionamiento.



* Tasa de filtración glomerular



Dra. Eveline Eschwege

Dra. Eveline Eschwege

(Paris, Francia).

Es la Directora de la Unidad 21 de Investigación Científica y Estadística del Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) en Villejuif, París, donde ha dirigido numerosos trabajos de investigación sobre epidemiología de enfermedades metabólicas y estilo de vida. Ha realizado trabajos fundamentales sobre metodología de la Farmacología Clínica. Es Caballero de la Orden Nacional al Mérito, y de la Legión de Honor, de Francia. Ha recibido el Premio Biología Humana y Ciencias Médicas de la Academia de Ciencias de París.

LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO MÚLTIPLE

E. Eschwege, A. Charles, B. Bal, D. Simon

INSERM Unidad 21 - Villejuif, Facultad de Medicina París XI - Kremlin-Bicêtre, y Facultad de Medicina París XII - Créteil, Francia

Durante los últimos diez años, M. Modam¹, G. Reaven^{2,3} P. Zimmet y otros⁵⁻⁷ definieron, con la ayuda de datos epidemiológicos, biológicos y clínicos, un nuevo síndrome, el síndrome X, el cual asocia resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, trigliceridemia con concentraciones altas de lipoproteínas de muy baja densidad, colesterolemia de HDL bajo, partículas LDL de pequeña densidad, hipertensión, hipofibrinólisis y distribución central del tejido adiposo. En este síndrome plurimetabólico o de resistencia a la insulina, se sabe que algunos elementos desempeñan un papel independiente en el desarrollo de enfermedades crónicas, que pueden causar discapacidades y con frecuencia se relacionan: diabetes tipo II, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca coronaria⁵. Reaven formuló la hipótesis de que la resistencia a la captación de glucosa mediada por la insulina es central para agrupar los factores de riesgo² que pueden depender de la obesidad y la adiposidad central.^{3,4}

A través de su acción integrada sobre el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos, la insulina

desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. La pérdida de sensibilidad a los efectos hormonales de la insulina, por ejemplo, la resistencia a la insulina, afecta principalmente el hígado, los músculos y los tejidos adiposos en una variedad de estados⁵ fisiológicos y patológicos, pero aún no se han establecido claramente los mecanismos bioquímicos subyacentes.^{8,9} La reducción de la eliminación de glucosa mediada por la insulina conduce a una hipersecreción compensatoria de insulina; aumentan las concentraciones plasmáticas, en ayunas y posprandiales, de insulina y triglicéridos, por lo general con una reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Si la respuesta pancreática es insuficiente o deficiente, la resistencia a la insulina puede precipitar la intolerancia a la glucosa. Sin embargo, debido a interacciones entre la presión arterial, la hiperinsulinemia y los trastornos de los lípidos, se ha sugerido que la resistencia a la insulina podría causar hipertensión arterial al aumentar la actividad simpática y la retención de sodio, y/o deterioro del efecto vasodilatador de la insulina^{9,10}.

A causa de estos mecanismos, no resultó sorprendente que la prevención y el tratamiento del síndrome metabólico múltiple no sólo incluyera la prevención y el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes sino también el tratamiento de otros rasgos del síndrome, por ejemplo, la hipertensión, la dislipidemia^{8,11-15}.

De esta manera, para prevenir y tratar el síndrome metabólico múltiple es necesario considerar en primer

lugar las medidas respecto del estilo de vida y luego los enfoques farmacológicos.

1. Medidas respecto del estilo de vida

Además de los factores genéticos reconocidos, el estilo de vida occidental con su prevalencia de obesidad y falta de ejercicio físico es probablemente central en el desarrollo del síndrome plurimetabólico; cabe esperar que el aumento de ejercicio físico y/o una dieta restrictiva limite su desarrollo. No se dispone de más de 5 o 6 ensayos clínicos distribuidos al azar sobre la intervención en el estilo de vida orientados al síndrome plurimetabólico y sus componentes. La mayoría de estos ensayos se concentró en los individuos con insuficiencia de tolerancia a la glucosa y en la prevención de la diabetes tipo I.^{16, 20} Se demostró en términos globales que un año de dieta y/o ejercicio evitaba o demoraba claramente el inicio de la diabetes. El mejoramiento del nivel plasmático de las lipoproteínas fue el punto final de otro ensayo clínico²¹: un año de ejercicio periódico y/o dieta mejoraron el índice de masa corporal, la deposición central de grasas, la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol HDL en 231 hombres y mujeres sanos, sedentarios y con sobrepeso. El ensayo de publicación más reciente fue el estudio sobre la dieta y el programa de ejercicios Oslo²²⁻²⁵. Se trató de un ensayo desenmascarado de prevención primaria, distribuido al azar, factorial 2 x 2, el cual pretendió comparar y evaluar el efecto individual y combinado de la intervención de la dieta y el ejercicio, durante un año, sobre el desarrollo del síndrome plurime-

tabólico y sus enfermedades asociadas. Los 219 hombres y mujeres sanos de mediana edad que participaron durante ese año eran físicamente inactivos (con una frecuencia de ejercicio como máximo de una vez por semana) con una leve elevación de los factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (índice de masa corporal $> 24 \text{ kg/m}^2$, presión arterial diastólica de 86-99 mmHg, triglicéridos séricos $> 1,4 \text{ mM}$, colesterol total de 5,20-7,74 mM, todos los criterios se cumplieron en todos los participantes). Los participantes se distribuyeron al azar en los grupos de dieta, ejercicios, ejercicios y dieta, y el grupo de control. El propósito de la dieta individualizada fue disminuir el consumo total de calorías, reducir el consumo total de grasas y aumentar el consumo de pescado. El programa de ejercicios vinculó ejercicios de resistencia supervisados tres veces por semana. En comparación con los valores basales, la intervención²² de un año de dieta o dieta más ejercicio mejoró en forma significativa cada uno de los elementos del síndrome plurimetabólico, por ejemplo, insulina en ayunas, resistencia a la insulina, glucemia en ayunas y posprandial, presión arterial media, triglicéridos, colesterol HDL e índice de masa corporal. Por el contrario, no se observaron variaciones significativas en el grupo de control, a excepción del índice de masa corporal que aumentó durante el ensayo. Sin embargo, las variaciones en los valores de insulina en ayunas, glucosa, triglicéridos, colesterol HDL y la presión arterial media fueron significativamente diferentes entre los grupos, en particular entre el grupo que combinó dieta y ejercicio y el grupo de control. De esta manera, la acción de la dieta y el ejercicio en

individuos “sanos” con síndrome plurimetabólico ejerció un efecto beneficioso sobre este síndrome.

Sin embargo, todas estas intervenciones duraron un año, a excepción del Ensayo Da Qing²⁰ (6 años), y el cumplimiento de los programas de dieta y ejercicios es, con frecuencia, pobre en plazos más prolongados debido a las necesarias compulsiones y también a la falta de motivación. Se requieren mayores estudios para crear estrategias de intervención más adecuadas y probar la posibilidad de generalización de los resultados a largo plazo.

II. Enfoques farmacológicos

En los últimos años, se ha prestado especial atención a un factor de riesgo y, con frecuencia, no se han considerado otros. Recién hace poco tiempo que se ha aprobado un enfoque más global de la terapia con la atención concentrada en todos los factores de riesgo que se pueden modificar.

1. Tratamiento del aumento de la presión arterial y de la hipertensión arterial

No hay duda de que la terapia antihipertensiva está asociada con una reducción de la insuficiencia cardíaca y la apoplejía, pero la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria no siempre disminuye al grado esperado según los datos epidemiológicos: en la síntesis sobre los ensayos de distribución al azar realizados con drogas antihiperten-

sivas, publicada por Collins y Peto²⁶, la reducción del 14% de la enfermedad cardíaca coronaria cae menos que la diferencia del 20% al 25% sugerida por las pruebas epidemiológicas provenientes de la observación, para una reducción similar de la presión arterial diastólica. Los principales agentes usados en los ensayos fueron diuréticos y β -bloqueantes; estos compuestos antihipertensivos podrían producir efectos adversos sobre la tolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y los lípidos plasmáticos, cada uno de los cuales ejerce un impacto en la enfermedad cardíaca coronaria¹⁰⁻¹³⁻¹⁴. Sin embargo, en un estudio²⁷ publicado recientemente que se realizó en 686 hombres hipertensos de mediana edad reclutados después de examinar una muestra de población al azar y con un seguimiento de 15 años durante el tratamiento llevado a cabo primordialmente con agentes bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos o diuréticos tiazídicos, o bien con ambos, la diabetes mellitus relacionada con la droga y el aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos acaecido durante el tratamiento prolongado no parecieron ejercer ningún impacto principal sobre el pronóstico de la enfermedad cardíaca coronaria en estos pacientes. De hecho, otros compuestos tales como los inhibidores 28 de la ECA o los α -bloqueantes pueden ejercer un efecto beneficioso en el síndrome plurimetabólico, o bien ninguno, como es el caso de los antagonistas de los canales de calcio^{13,14}. De modo que cuando sea necesario establecer una terapia antihipertensiva, ésta se deberá escoger con cuidado para no exacerbar las anormalidades metabólicas subyacentes¹⁰.

2. Tratamiento de la dislipidemia

Se pueden efectuar las mismas observaciones respecto de los efectos que causan los agentes hipolipemiantes¹⁵. A excepción de los tratamientos con ácido nicotínico y aceite de pescado, las clases más usuales de compuestos para tratar los trastornos de los lípidos no parecen modificar de manera adversa la tolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina. Sin embargo, aun cuando el Estudio Escandinavo de Supervivencia con Simvastatina (4S) y su análisis de subgrupos diabéticos demostrará el efecto beneficioso de la HMG-CoA reductasa en la prevención del infarto²⁹ de miocardio, se dispone de pocos datos pertinentes para evaluar los efectos de las drogas hipolipemiantes en la resistencia a la insulina, la tolerancia a la glucosa y la hipertensión. Resulta clara la necesidad de disponer de más información sobre los beneficios de tratar la dislipidemia en pacientes con trastornos metabólicos múltiples. Nuevos ensayos clínicos^{30,31} diseñados para comparar los efectos cardiovasculares de los inhibidores de la HMG-CoA y/o el fibrato con los del placebo en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente podrían ofrecer nuevas oportunidades para evaluar su efecto en los componentes del síndrome plurimetabólico.

3. Tratamiento de la insuficiencia de tolerancia a la glucosa y de la resistencia a la insulina

Los pacientes diabéticos tipo II se caracterizan por agrupar los factores de riesgo de enfermedad cardíaca

coronaria, por lo cual los médicos no sólo se deberán preocupar por la hiperglucemia restrictiva y la morbilidad proveniente de complicaciones microvasculares, sino también deberán tratar de corregir los factores de riesgo modificables de enfermedad macrovascular. Estas anomalías metabólicas ya están presentes en el estadio de insuficiencia de tolerancia a la glucosa y agregan un grado de urgencia a la instigación de una intervención terapéutica eficaz y global. Se están desarrollando varios enfoques farmacológicos basados en los diferentes sitios de acción^{8,11,12}, incluidas la atenuación de la elevación de la glucosa posprandial, la inducción de la pérdida de peso, la alteración del metabolismo de los ácidos grasos y la reducción de la resistencia a la insulina.

Se están realizando por lo menos 3 ensayos clínicos extensos controlados con placebo, DPP³², STOP NIDDM³³, EDIT³⁴, en los Estados Unidos de Norteamérica y en Europa con drogas que atenúan la elevación de la glucosa. Estos ensayos se diseñaron fundamentalmente para evaluar el efecto del inhibidor alfa de la glucosa (acarbose)^{33, 34}, de las biguanidas (metformina)^{32, 34}, de la tiazolidinediona (troglitazone)³² en la prevención de la progresión a la diabetes.

Podría ser muy interesante para las drogas que inducen la pérdida de peso, los agonistas Beta3- adrenérgicos y tal vez los antagonistas del neuropéptido Y, pero en este momento hay más hipótesis y más investigación farmacológica en animales que en humanos. Se podría disponer

más rápidamente de las drogas que inducen la pérdida de peso al reducir la absorción intestinal de grasas³⁶.

Las drogas que alteran el metabolismo de los ácidos grasos se analizaron previamente para los derivados del ácido nicotínico y del ácido fíbrico. Aún es demasiado pronto para considerar al agonista de los receptores de la adenosina A^{11,15}.

Por otro lado, podría ser de gran interés mejorar la sensibilidad a la insulina y, en consecuencia, reducir los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y triglicéridos. Esto atañe a dos grupos de drogas: la tiazolidinediona y las biguanidas.

Los derivados del grupo de la tiazolidinediona, más precisamente el troglitazone³⁷, son muy prometedores, aún cuando se dispone de pocos ensayos clínicos publicados, distribuidos al azar, en individuos no diabéticos. Dos ensayos doble-ciego distribuidos al azar, uno en 18 individuos obesos³⁸, el otro en 46 pacientes³⁹ con insuficiencia de tolerancia a la glucosa, que recibieron 400 mg/día de troglitazone versus placebo durante 12 semanas, demostraron que el troglitazone disminuyó la resistencia a la insulina y mejoró la tolerancia a la glucosa. La presión arterial y los niveles de triglicéridos solamente mejoraron en uno de los ensayos. No se observaron efectos sobre el peso, el colesterol LDL ni el colesterol HDL. Se aguardan los resultados de los ensayos clínicos en curso y particularmente del Programa de Prevención de la Diabetes (DPP),

en el cual se incluyó el troglitazone como uno de los cuatro tratamientos³².

Los diabetólogos europeos y, en la actualidad, también los diabetólogos estadounidenses conocen bien como droga antihiper glucémica, a otra clase de droga, las biguanidas, representadas por la metformina. En forma adicional, esta droga actúa específicamente para incrementar la sensibilidad a la insulina⁴⁰. En 1992 iniciamos en Francia el ensayo BIGPRO, “BIGuanidas y Prevención del Riesgo de Obesidad” (cuyo título original en inglés es “BIGuanides and Prevention of the Risk of Obesity”) para evaluar la eficacia de la metformina respecto de las anomalías del síndrome^{41,42} de resistencia a la insulina.

El estudio BIGPRO⁴¹, fue un ensayo clínico doble-ciego, distribuido al azar, para examinar el efecto de la metformina (850 mg BID) (versus placebo) sobre las anomalías del síndrome de resistencia a la insulina. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: hombres con una edad promedio de 35-60 años y una relación cintura-cadera de $\geq 0,95$; mujeres con una edad promedio de 40-65 años y una relación cintura-cadera de $\geq 0,80$. Se excluyeron los pacientes diabéticos. El reclutamiento de clínicas externas, basado en una relación cintura/cadera alta, dio como resultado una población principalmente femenina, muy obesa, solamente con anomalías moderadas de los lípidos y presión arterial normal o normalizada. Se recomendaron dieta y ejercicio físico. En un año de tratamiento, en comparación con el grupo de placebo, el grupo tratado

con metformina presentó una pérdida significativa de peso, mejor mantenimiento de los niveles en ayunas de glucemia y de colesterol total y de colesterol LDL, mayor disminución de las concentraciones plasmáticas en ayunas de la insulina y disminución de dos marcadores de daño endotelial, el antígeno t-PA y el factor von Willebrand. La metformina no causó efectos significativos sobre la presión arterial ni sobre las concentraciones de triglicéridos y colesterol HDL. El principal efecto secundario de la metformina fue la diarrea. Si se considera el hecho de que la población de este ensayo BIGPRO tal vez fue demasiado "normal" en términos de perfil lípido y presión arterial, y dado el efecto observado de la metformina sobre los marcadores del daño endotelial, se decidió volver a evaluar el efecto a corto plazo (3 meses) de la metformina en una población más adecuada, en un segundo ensayo BIGPRO⁴²: hombres con una relación cintura/cadera $\geq 0,95$, índice de masa corporal ≥ 33 kg/m², $150 \geq$ triglicéridos ≤ 600 mg/dl presión arterial moderadamente elevada $140 \leq$ presión arterial sistólica ≤ 180 y/o $90 \leq$ presión arterial diastólica ≥ 105 mmHg. De 351 hombres, admitidos previamente por 105 médicos clínicos, sobre la base de la presión arterial y la relación cintura-cadera, se incluyeron definitivamente 168 hombres de 19-56 años de edad que cumplían con todos los criterios de inclusión. El ensayo finalizó en enero de 1997: 157 individuos completaron el seguimiento de 3 meses. Se confirmó el significativo efecto favorable de la metformina sobre la insulina en ayunas, el colesterol total, Apo B, antígeno t-PA y el factor von Willebrand. Dado que no hubo recomendaciones sobre dieta, no se observó

pérdida de peso en el grupo tratado con placebo, y la pérdida de peso del grupo tratado con metformina fue mesurada. No se observaron efectos de la metformina en la concentración de triglicéridos en estos individuos no diabéticos. Tanto la glucemia en ayunas como la presión arterial tendieron a disminuir más en el grupo tratado con metformina que en el grupo tratado con placebo. Sin embargo, se sabe con certeza que la metformina es un agente antihiperglucemiante y no un hipoglucemiante⁴⁰. En consecuencia, su acción podría ser más pronunciada en el subgrupo de individuos con alto nivel de glucemia en ayunas. Los participantes de los dos ensayos BIGPRO se dividieron según su nivel de glucemia en ayunas: $< 6 \geq 105$ mg/dl. En ambos ensayos, el tratamiento con metformina se asoció con una significativa disminución del nivel de glucemia en ayunas y de las presiones arteriales sistólica y diastólica solamente en el subgrupo de individuos que presentaban valores basales de hiperglucemia en ayunas, en tanto no se observó este efecto en los individuos con valores basales menores de las concentraciones de glucosa. Por el contrario, el efecto de la metformina sobre las concentraciones de insulina en ayunas, colesterol total, Apo B, antígeno t-PA y factor von Willebrand se observó siempre sin importar el nivel de glucemia en ayunas.

Así, los resultados significativos y homogéneos de estos dos ensayos no brindan confianza para usar la metformina como uno de los mejores tratamientos existentes para el síndrome plurimetabólico.

A modo de conclusión, para tratar el síndrome plurimetabólico y evitar sus consecuencias, la recomendación de primera opción es cambiar el estilo de vida: restringir la dieta y aumentar el ejercicio. Pero, debido a las necesarias compulsiones y a la falta de motivación, el cumplimiento del tratamiento, especialmente a largo plazo, es con frecuencia escaso. De esta manera, antes de que surjan complicaciones, se deberá emplear el enfoque farmacológico. La metformina es la droga más conocida y ha demostrado su eficacia. El troglitazone también podría constituir un mejor tratamiento, pero se requieren ensayos clínicos, distribuidos al azar, a largo plazo y con gran cantidad de participantes. Existen muchas otras drogas potenciales, pero todavía tienen que demostrar su efecto en humanos. Las drogas que atenúan la hiperglucemia también podrían ser de interés, pero tenemos que aguardar los resultados de los ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad.

Finalmente, antes de tratar un componente del síndrome plurimetabólico (hipertensión, dislipidemia), se deben tener en cuenta al elegir la droga los posibles efectos adversos sobre los diferentes componentes del síndrome.

Bibliografía

1. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitret A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
3. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later *J Intern Med* 1994; 236 (suppl. 736): 13-22.
4. Zimmet PZ. Hyperinsulinemia - how innocent a bystander? *Diabetes Care* 1993, 16 (suppl. 3): 5670.
5. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
6. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
7. Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl. 8):5-10.

8. Donnelly R, Morris AD. Drugs and insulin resistance: clinical methods of evaluation and new pharmacological approaches to metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 311-20.
9. Scheen AJ. Le syndrome plurimétabolique associé a l'insulinorésistance ou syndrome X: actualisation après 10 ans. *Diabétologie et facteurs de risque* 1977; 3: 254-8.
10. Chamontin B, Marre M. Insulinorésistance, hypertension artérielle et prévention cardiovasculaire. Implications thérapeutiques. *Presse Med* 1997; 26: 671-7.
11. Rachman J, Turner RC. Drugs on the horizon for treatment of type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 467-78.
12. Scheen AJ. Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s. Achievements and future developments. *Drugs* 1997; 54: 355-68.
13. Ferrari P, Rosman J, Weidmann P. Antihypertensive agents, serum lipoproteins and glucose metabolism. *Am J Cardiol* 1991; 67: 26B-35B.
14. Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell H. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994; 128: 1177-83.

15. Stern MP, Haffner SM. Dyslipidemia in type II diabetes. Implications for therapeutic intervention. *Diabetes Care* 1991; 14: **1144-59**.
16. Jarrett RJ, Keen H; Fuller JH McCartney M. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance («borderline diabetes»). *Diabetologia* 1979; 16: 25-30.
17. Sartor G, Scherstsén B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-year follow- up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41-9.
18. Keen H, Jarrett RJ, McCartney M. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22: 73-8.
19. Eriksson KF, Lindgarde E. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891-8.
20. Xiao-ren Pan, Guang-wei Li, Ying-Hua Hu 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: 537-44.

21. Wood PR, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effect on plasma lipoproteins of a prudent-weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991;325: 461-6.
22. Torjessen PA, Birkeland KI, Anderssen SA, Hjermann I, Holme I, Urdal P Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study (ODES): a randomized trial. *Diabetes Care* 1997; 20: 28-31.
23. The ODES Investigators. The Oslo Diet and Exercise Study (ODES): Design and objectives. *Controlled Clin Trials* 1993; 14: 229-43.
24. Anderssen S, Hjermann I, Urdal P, Torjessen PA, Holme I Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the «atherothrombogenic syndrome». Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *J Intern Med* 1996; 240:203-9.
25. Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: The Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Pressure* 1995; 4: 343-9.
26. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach

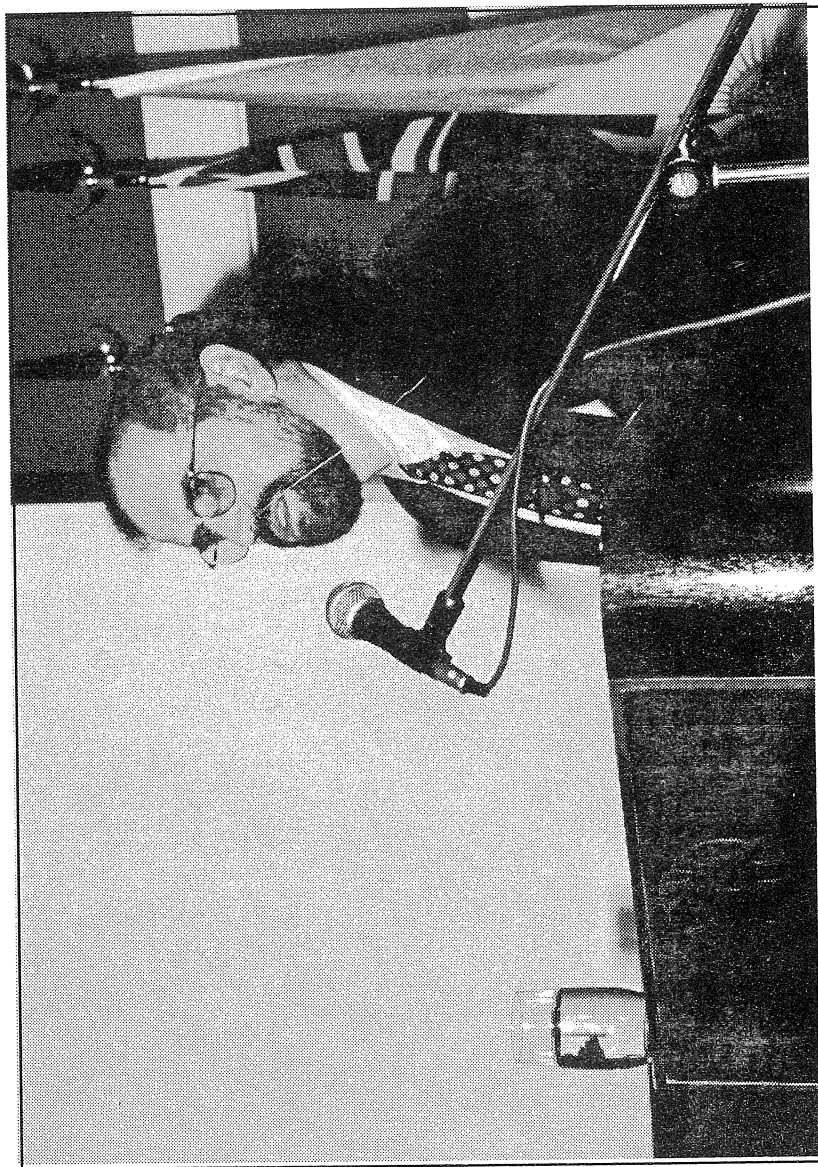
NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.

27. Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, Wedel H, Wilhelmsen L. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension - are they of prognostic importance? Observational study. *Br Med J* 1996; 313: 660-3.
28. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-73.
29. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
30. Steiner G. Clinical benefits of lipid lowering therapy in diabetes. 16th International Federation Congress Helsinki 1997. Abstract for the State of the Art Lectures and Symposia p. 19.

31. Holman RR. Lipids in diabetes study. 11th Symposium of the International Atherosclerosis Society -Paris 1997. Bayer Satellite Symposium: Management of hyperlipidaemia into the next millenium -Abstract.
32. Prevention of type II diabetes mellitus: the Diabetes Prevention Program (DPP), Diabetes Prevention Program Research Group, NIH Bethesda (USA). 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997. Abstract for the State of the Art Lectures and Symposia p. 32.
33. The Acarbose NIDDM prevention trial (STOP NIDDM). Chiasson JL, Montreal (Canada H2W 1T8). 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997. Abstract for the State of the Art Lectures and Symposia p. 33
34. Holman RR, North BV, Tunbridge FKE on behalf of the EDIT Study Group (UK). Early diabetes intervention trial. Diabetologia 1997; 40: A17 (abstract n° 58). 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997.
35. Hollander (on behalf of the NM 14336 Study Group). The long term effects of Orlistat, a new lipase inhibitor in treatment of obese NIDDM patients. Diabetologia 1997; 40: A197 (abstract n° 771). 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997.

36. Taylor T. The effect of Orlistat on glucose tolerance in obese non diabetic individuals. *Diabetologia* 1997; 40: A197 (abstract n° 773). 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997.
37. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-9.
38. Nolan JJ, Ludvik B, Beardsen P, Joyce M, Olefsky I. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994; 331: 1188-93.
39. Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D. Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997; 20: 188-93.
40. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
41. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar M, Eschwège E and The BIGPRO Study Group. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996; 19: 920-6.

- 42 Eschwège E and The BIGPRO Study Group. Metformin in the prevention resistance syndrome. The BIGPRO studies in France. 16th International Diabetes Federation Congress - Helsinki 1997. Abstract for the State of the Art Lectures and Symposia p. 33.



Dr. Pablo Aschner

Dr. Pablo Aschner*(Bogotá, Colombia).*

Es Profesor Asociado y Jefe de la Unidad de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana y Subdirector Científico de la Asociación Colombiana de Diabetes, de Bogotá, Colombia. Es Vicepresidente del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes. Ha realizado numerosos estudios sobre Epidemiología de la Diabetes y Factores de Riesgo que permitieron conocer mejor la etiopatogenia de la enfermedad en el continente americano. Es Presidente del próximo Congreso Latinoamericano de Diabetes que se llevara a cabo en Cartagena de Indias, Colombia, en Mayo de 1998.

DISLIPIDEMIA EN DIABETES TIPO 2 Y SU MANEJO PARA PREVENIR COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Pablo Aschner, M.D. Profesor Asociado y Jefe de la Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana, y Subdirector Científico de la Asociación Colombiana de Diabetes.

Santafé de Bogotá, Colombia

Las personas con diabetes tienen una frecuencia de dislipidemias superior a la de la población general. En personas con DM recién diagnosticada (menos de un año), hemos encontrado una prevalencia del 53%⁽¹⁾ pero esta cifra es mayor cuando se analizan pacientes al azar. En un estudio realizado en la Asociación Colombiana de Diabetes (población hispana) se encontró que la frecuencia de dislipidemias llegaba casi al 80%⁽²⁾. Al comparar la prevalencia ajustada con la de una población no diabética de características socioeconómicas similares, se pudo demostrar que las personas con DM tienen un riesgo de tener una dislipidemia 2 -3 veces mayor que las personas sin DM (Tabla 1). En el estudio PROCAM se obtuvieron resultados muy similares cuando compararon diabéticos y no diabéticos en población caucásica

Tabla 1. Prevalencia (%) de diferentes tipos de dislipidemia en personas con DM tipo 2 de la Asociación Colombiana de Diabetes comparada con la de una población no diabética de procedencia urbana similar (Ajustada por edad para 30-69 años).

	HOMBRES		MUJERES	
Dislipidemia	DM n=254	NO DM n=79	DM n=335	NO DM n=212
Colesterol Total ≥ 200 mg/dL	28.6	18.6	43.6	39.8
Triglicéridos ≥ 200 mg/dL	11.3	10.9	2.3	3.7
Col.T& Triglic. ≥ 200 mg/dL	38.9	28.8	33.0 ^a 3.0(1.9-4.7) ^b	14.1
Total	78.8 ^a 2.7(1.5-4.6) ^b	58.3	78.9 ^a 2.8(1.9-4.0) ^b	57.6

^ap<0.001 vs. No DM.

^bRiesgo relativo indirecto con IC95%

En ambos estudios la dislipidemia que mostró mayor diferencia fue la mixta (colesterol total y triglicéridos ambos mayores de 200 mg/dl), especialmente en mujeres, quienes en nuestro estudio presentaron un riesgo de tenerla tres veces superior al de la población de referencia.

La frecuencia de niveles elevados de colesterol, por el contrario, no parece ser mayor en las personas con diabetes. Sin embargo el estudio MRFIT demostró que, al igual que ocurre con los demás factores de riesgo convencionales para enfermedad cardiovascular (ECV) como

hábito de fumar e hipertensión arterial, la hipercolesterolemia confiere un riesgo de ECV significativamente mayor que el que tienen las personas no diabéticas en las mismas circunstancias⁽⁴⁾. Recientemente, estudios como el de las 4S y el CARE han demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas (simvastatina y pravastatina respectivamente) en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria (prevención secundaria) reduce significativamente el riesgo de eventos coronarios y el beneficio clínico es mayor que el obtenido en personas no diabéticas por el hecho de tener inicialmente un riesgo absoluto mayor^(5,6). En el estudio CARE se demostró una reducción significativa en mortalidad cardiovascular.

El estudio de París fue uno de los primeros en demostrar que la hipertrigliceridemia también es un importante predictor de mortalidad por enfermedad coronaria en hombres con intolerancia a la glucosa o DM⁽⁷⁾. Otros estudios como el Finlandsés y el DIS han confirmado esta asociación^(8,9). El estudio del corazón de Helsinki demostró una reducción muy significativa del riesgo de un primer evento coronario con gemfibrozil principalmente en aquellos pacientes con hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo⁽¹⁰⁾. Desafortunadamente no incluyó el número suficiente de personas con diabetes que permitiera evaluar por separado el efecto del tratamiento en este grupo. En un subanálisis se demostró un beneficio significativo en obesos con tres o cuatro de los factores de riesgo convencionales entre los cuales se incluyó la diabetes. Sin embargo, el punto de corte para considerar

la glicemia como FR se hizo sobre un valor basal de 80 mg/dl⁽¹¹⁾. En contraste, el estudio DIS no pudo demostrar una reducción significativa de eventos coronarios en pacientes diabéticos al cabo de 5 años de tratamiento con clofibrato. Actualmente se está llevando a cabo un estudio cooperativo con la O.M.S., denominado DAIS, que está diseñado para evaluar directamente si corregir la dislipidemia con fenofibrato reduce la enfermedad coronaria medida angiográficamente en hombres y mujeres con DM tipo 2⁽¹²⁾.

De lo expuesto hasta ahora podemos concluir que las personas con DM tipo 2, al ser comparadas con las personas no diabéticas:

1. Poseen un mayor riesgo de asociarse con dislipidemia, especialmente del tipo mixto.
2. La hipercolesterolemia genera un mayor riesgo de ECV pero su tratamiento produce una reducción similar del riesgo absoluto.
3. La hipertrigliceridemia se destaca como un factor de riesgo independiente de ECV.

Ademas la ECV causa al menos el 66% de las muertes en pacientes con DM tipo 2. Los hombres con DM tienen un riesgo de ECV dos veces más alto que los no diabéticos. En las mujeres con DM este riesgo puede llegar ser cinco veces mayor, porque se pierde la protección con-

ferida por los estrógenos durante la época fértil⁽¹³⁾.

Resulta entonces atractivo suponer que el mayor riesgo de ECV que tienen las personas con DM se puede atribuir a una mayor prevalencia de los FR convencionales entre los cuales se destacan las dislipidemias. Sin embargo estos FR convencionales solamente explican un 50% del riesgo de ECV en pacientes diabéticos.

Y el resto? Una buena hipótesis es atribuirlo directamente a los efectos de la hiperglicemia que distingue al diabético. La hiperglicemia produce un estado oxidativo, disfunción endotelial y glicosilación de lipoproteínas⁽¹⁴⁾. La LDL glicosilada es antigénica y más susceptible a la oxidación. Ya existen varios estudios que han demostrado asociación entre control glicémico y ECV. Actualmente se están analizando los datos obtenidos del U.K Prospective Diabetes Study que pretende evaluar si el mejor control sostenido obtenido con terapia intensiva comparada con terapia convencional (HbA1c media sobre 6 años de 6.6% comparada con 7.4%) puede ser clínicamente ventajoso para mantener la salud. Entre los eventos finales que están evaluando figura la gran mayoría de los desenlaces fatales y no fatales de la enfermedad cardiovascular⁽¹⁵⁾. También hay un proyecto cooperativo de los centros de Administración de Veteranos en marcha con un objetivo similar⁽¹⁶⁾.

Sin embargo la persona con diabetes presenta una serie de trastornos metabólicos directamente relaciona-

dos con la dislipidemia que tienen un alto potencial aterogénico pero cuya medición por el momento queda reservada a laboratorios de investigación y que por lo tanto no han sido probados en modelos epidemiológicos a gran escala. A continuación se enumeran los más destacados:

1. Un predominio de la LDL pequeña y densa (LDL_{pd}). Esta isoforma de la LDL se caracteriza por ser menos afín a los receptores naturales de LDL y por el contrario, tiende a penetrar la pared arterial, oxidarse fácilmente y unirse a los receptores de los macrófagos. Por consiguiente se trata de una lipoproteína muy aterogénica y marca un fenotipo que la Dra. Austin denominó "B" a diferencia del "A" donde predomina la LDL nativa⁽¹⁷⁾. Las personas con fenotipo "B" se caracterizan por tener hipertrigliceridemia con HDL bajo y su riesgo cardiovascular es tres veces mayor que el de la población general. Ahora sabemos que el fenotipo "B" coincide con el síndrome metabólico y existe una excelente correlación entre la LDL_{pd} y la resistencia a la insulina. La sobreproducción de VLDL enriquecida con triglicéridos es la fuente principal de LDL_{pd} . Como era de esperarse, as personas con diabetes tipo 2 tienen un predominio de la LDL_{pd} y el patrón electroforético anormal se corrige al administrar un fibrato⁽¹⁸⁾.
2. Lipemia postprandial. En el período post-prandial se suprime la producción hepática de VLDL y predomina

el metabolismo de los quilomicrones que transportan los triglicéridos procedentes de la ingesta. En las personas con diabetes tipo 2 no se suprime adecuadamente el flujo endógeno de ácidos grasos, probablemente por la resistencia a la insulina, y el exceso de VLDL compite con los quilomicrones por la vía de degradación que está mediada por la lipoprotein lipasa. Como resultado se acumulan lipoproteínas de densidad intermedia y especialmente remanentes de quilomicrones cuyo potencial aterogénico se ha demostrado *in vitro*. La lipemia post-prandial se correlaciona con los niveles basales de triglicéridos y también se corrige al administrar un fibrato.

3. Resistencia a la insulina. Aún se cuestiona el papel directo de la resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia endógena sobre el proceso arterioesclerótico. En las personas con resistencia a la insulina se observan varias alteraciones relacionadas con el metabolismo de los lípidos, como la acción deficiente de la lipoproteinlipasa y la falla en la supresión de la producción hepática de VLDL1 al igual que la falla en inhibición de la lipólisis a nivel de tejido graso^(19, 20).
4. Variantes genéticas defectuosas de proteínas tales como la lipoproteinlipasa y la apoproteína E son frecuentes en personas con DM y podrían explicar parte del riesgo cardiovascular elevado⁽²²⁾.

De todo lo anterior se deduce que existe una porción

del riesgo cardiovascular en diabetes que tiene su explicación en las alteraciones “ocultas” del metabolismo de los lípidos. Quizás el marcador clínico que mejor se correlaciona con ellas es la elevación de los niveles de triglicéridos aún en rangos que para algunos consensos como el segundo del panel del NCEP, son considerados todavía como normales (menos de 200 mg/dl). Por ejemplo la LDL_{pd} comienza a predominar cuando los niveles de triglicéridos superan los 130 mg/dl. En las recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias en Latinoamérica que a su vez fueron adoptadas por el consenso de ALAD para el manejo de la dislipidemia en las personas con DM tipo 2, se recomienda alcanzar un nivel de triglicéridos menor de 150 mg/dl y tratar de elevar el nivel de colesterol HDL en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada. En los demás se aceptan niveles de triglicéridos hasta 200 mg/dl⁽²²⁾.

Sin embargo, a la luz de la evidencia actual, al menos desde el punto de vista experimental, debemos considerar que la hipertrigliceridemia en toda persona con DM comienza a partir de los 150 mg/dl, y quizás si se dirigen los estudios de intervención a lograr esos niveles o inclusive valores mas bajos, se podría lograr un mayor impacto sobre los eventos coronarios. El grupo asesor de la O.M.S. que revisó los criterios de clasificación y diagnóstico de la DM a finales de 1996 está proponiendo la definición de dislipidemia en las personas con DM que se presenta en la tabla 2.

Marcadores de disfunción endotelial como la microalbuminuria están demostrando un alto valor predictivo para morbilidad cardiovascular y su presencia en la persona con DM podría dar lugar a un tratamiento más estricto de la dislipidemia aún en ausencia de enfermedad macrovascular demostrada. En estos casos se debería buscar niveles de colesterol LDL menores de 100 mg/dl, tal como se recomienda en pacientes que ya tienen evidencia de enfermedad coronaria.

Aunque la mayoría de los estudios de intervención se basan en probar efectos de fármacos hipolipemiantes, las modificaciones nutricionales juegan un papel muy importante especialmente como medida de prevención primaria y deben ser aplicadas a toda persona con DM⁽²³⁾.

Tabla 2. Criterios para definir dislipidemia en la persona con DM recomendados por el grupo asesor de la O.M.S. (Documento en proceso de publicación).

	mg/dl	mmol/L
Colesterol total	≥ 200	≥ 5.2
Colesterol LDL	≥ 130	≥ 3.4
Colesterol HDL - H	< 35	< 0.9
Colesterol HDL - M	< 43	< 1.1
Triglicéridos	≥ 150	≥ 1.7

REFERENCIAS

1. Florez G, Reyes L, Guerrero J, Escobar I, Aschner P, Sanchez M: Prevalencia de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus no- insulino dependiente (DMNID) de reciente diagnóstico. Rev Asoc Lat Diab 1995;3:89.
2. Aschner P: Anormalidades de las lipoproteínas en pacientes diabéticos: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. En: Rull JA, Zorrilla E, Jadzinsky MN, Santiago JV, eds.: Diabetes Mellitus. Complicaciones crónicas. México: Interamericana, 1992:121-138.
3. Assman G, Schulte H: Diabetes Mellitus and hyperlipidemia: results from the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. En Brownlee M, Sherwood LM, eds. Diabetes Mellitus and its complications . Philadelphia; Hanley & Belfus Inc., 1990.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J.D et al: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple risk

Factor Intervention Trial. *Diab Care* 1993;16:434-444.

5. Pyorala K, Pedersen T, Kjekshus J et al: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diab Care* 1997; 20:614-620
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford J, Cole T, Brown L, Warnica W, Arnold JM, Wun Ch, Davis B, Braunwald: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
7. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F et al: Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989;32:300304.
8. Laakso M, Lehto S, Penttila I et al: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*

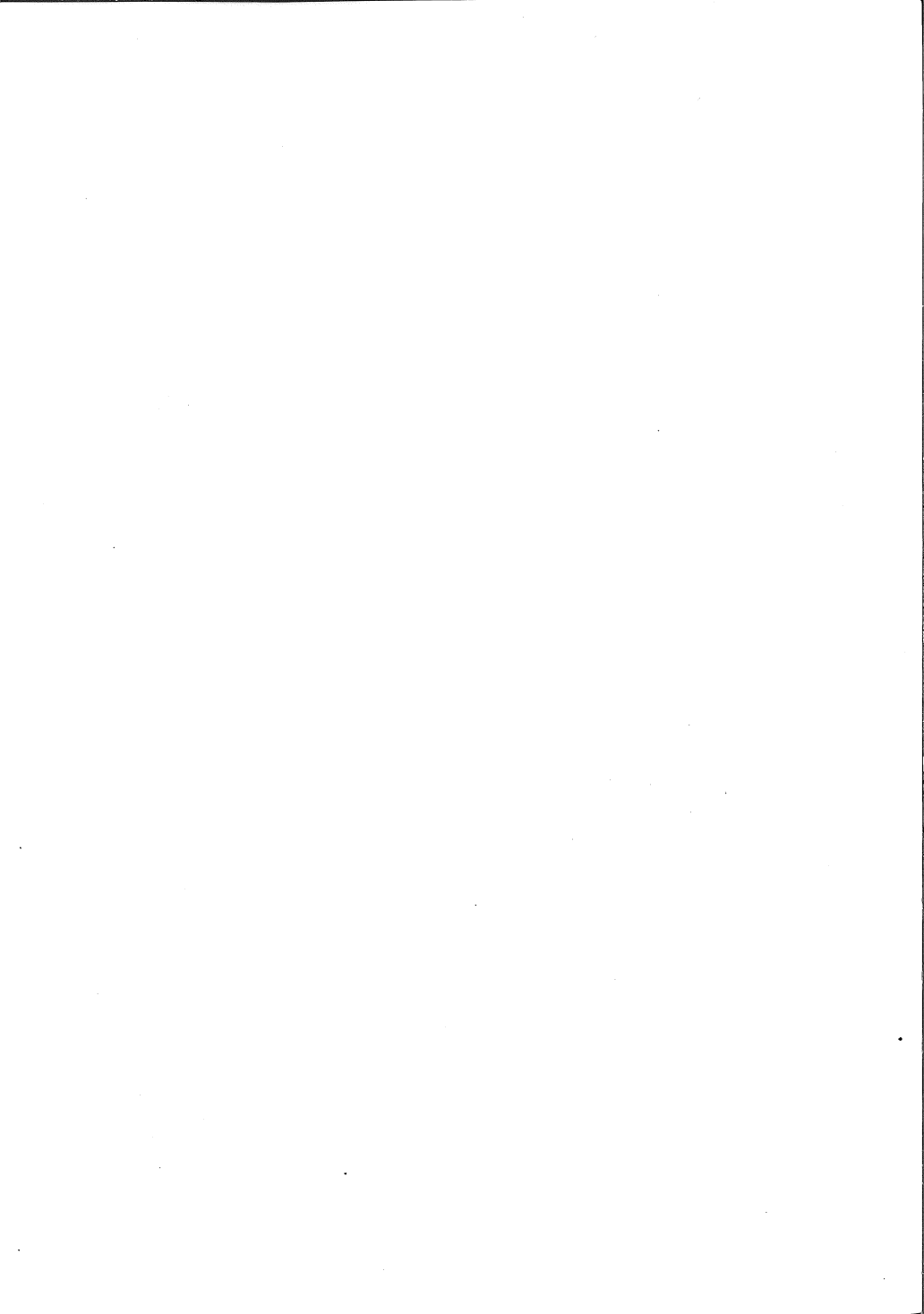
1993;88:142 1-1430.

9. Hanefeld M, Fischer S, Julius U et al: Risk-factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow- up. *Diabetologia* 1996; 39:1577-1583.
10. Frick H, Elo O, Haapa K et al: Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia *New Engl J Med* 1987; 317:1237-1245 .
11. Tenkanen L, Manttari M, Manninen V: Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. *Circulation* 1995; 92:1779-1785.
12. Steiner G for the DAIS Project Group: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS): a study conducted in cooperation with the World Health Organization. *Diabetologia* 1996; 39:1655-1661.
13. Zimmet P, Alberti KGMM: The changing face of macrovascular disease in non-insulin- depen-

dent diabetes mellitus: an epidemic in progress. Lancet 1997, 350(suppl1):1-4.

14. Feener EP, King GL: Vascular dysfunction in diabetes mellitus. Lancet 1997 ;350 suppl) :S9-S 13.
15. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249-1258.
16. Colwell JA: The feasibility of intensive insulin management in NIDDM: implications of the VA cooperative Study on glycemic control and complications in NIDDM. Ann Intern Med 1996; 124:131-135.
17. Austin M: Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11:2-14.
18. Syvanne M, Taskinen MR: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1997;350(suppl1):s20-s23.

19. Taskinen MR: Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:55 1- 570.
20. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR: Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-462.
21. Semenkovich CF, Heinecke JW: The mystery of diabetes and atherosclerosis. Time for a new plot. *Diabetes* 1997; 46:327-334.
22. ILIB Latinoamérica: Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en Latinoamérica. *Cardiovasc Risk Fact* 1994; 3(Suppl):1-27.
23. Mann J: The role of nutritional modifications in the prevention of macrovascular complications of diabetes. *Diabetes* 1997;46 (Suppl2): S125-S130.



Este libro se terminó de imprimir en los
talleres gráficos de LA PRENSA MEDICA
ARGENTINA S.R.L. Junín 845, Buenos Aires.

Fundación Alberto J. Roemmers