



Sociedad
Latinoamericana
de Aterosclerosis
SOLAT

Boletín INFORMATIVO

Volumen 1 Número 3 Mayo-Junio-2003

CONTENIDO

- 2 Editorial
- 3 Prevención o retraso de la Diabetes tipo 2
- 17 Hoja de Inscripción a la SOLAT - Beneficios de hacerse miembro
- 18 Hoja de Inscripción a la SILAT - Beneficios de hacerse miembro
- 19 Actividades científicas a desarrollarse en el 2003



Sociedad
Iberolatinoamericana
de Aterosclerosis
SILAT

COMITÉ EDITORIAL

IVÁN DARÍO SIERRA ARIZA

COLOMBIA

silat@cable.net.co

solat@cable.net.co

CARLOS OLIMPO MENDIVIL ANAYA

COLOMBIA

carlosolimpo@hotmail.com

GUSTAVO MÁRQUEZ SALOM

COLOMBIA

gusmar52@hotmail.com

JOSÉ EMILIO FERNÁNDEZ-BRITTO

CUBA

jfbritto@infomed.sld.cu

JORGE TORRES CALVETE

URUGUAY

rponce@internet.com.uy

JOSÉ BENIGNO PEÑALOSA

PERÚ

Jbpenalosa@terra.com.pe

Concepto Gráfico:
Ángela Pilone Herrera
e-mail: apihe@yahoo.com

CAPÍTULO COLOMBIANO

SOLAT

Dr. Iván Darío Sierra Ariza

Presidente

e-mail: solat@cable.net.co

Dr. Luis Fernando Ospino

Vicepresidente

e-mail: lfospino@teleupar.net.co

Dr. Carlos Olimpo Mendivil Anaya

Secretario

e-mail: carlosolimpo@hotmail.com

Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdron

Tesorerera

e-mail: ceperezg@bacata.unal.edu.co

Vocales:

Dr. Alejandro Díaz Bernier

e-mail: alediber@celcaribe.net.co

Dr. Harold Garcia Touchie

Dr. Carlos Calderón

Dr. Alvaro Rico

EDITORIAL

Es para nosotros como Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, un auténtico placer llegar hasta ustedes con éste, el tercer número del año de nuestro órgano de difusión. El Boletín pretende ser un contacto entre los miembros actuales y potenciales de la sociedad, que contribuya a fortalecer nexos entre todos los profesionales de la salud enfocados hacia la aterosclerosis, sus factores de riesgo y sus consecuencias orgánicas. Ello implica que todos los aportes provenientes de las ciencias básicas, la medicina clínica, la epidemiología, la nutrición y tantas otras áreas conexas, son y serán recibidos con un espíritu de entusiasmo y sana crítica.

Hemos sido partícipes de la excelente acogida que han tenido los dos primeros números del Boletín, y recibimos múltiples comunicaciones de profesionales que desean vincularse a la Sociedad y/o que nos escriben con el fin de felicitar el esfuerzo que venimos realizando para su publicación. A todos los colegas que nos han brindado su apoyo, muchas gracias.

Gracias al apoyo de Productos Roche podemos estar nuevamente en sus manos, esperamos que la lectura del Boletín se convierta en un placentero y enriquecedor hábito para todos quienes lo reciban.

En éste número usted encontrará una completa revisión sobre uno de los temas que más relevancia está tomando en la diabetología actual: Cómo interrumpir la historia natural de la Diabetes Tipo 2, es decir, como prevenir o retrasar la aparición de Diabetes Tipo 2 en los individuos en riesgo. Encontrará también una hoja desprendible para hacerse miembro de la SOLAT y/o SILAT con la información pertinente.

Como siempre, estamos abiertos a sus observaciones y sugerencias en el afán de mejorar constantemente la calidad del boletín en el fondo y en la forma.

Reiteramos nuestra invitación a los diferentes capítulos a difundir sus trabajos de investigación y revisiones temáticas a través de éste medio; estamos seguros de que publicaciones de divulgación científica como ésta son una herramienta crucial para la consolidación de canales de comunicación duraderos y efectivos entre los médicos latinoamericanos.

Hasta Pronto!

Dr. Carlos Olimpo Mendivil Anaya

Secretario - Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis-Capítulo Colombiano

PREVENCIÓN O RETRASO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.*

Dr. Iván Darío Sierra A.*

Dr. Juan Bernardo Pinzón **

* División de Lípidos y Diabetes, Departamento de Ciencias Fisiológicas,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

** Departamento de Medicina Interna,
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga

Introducción

En esta revisión nos centraremos en los siguientes aspectos, atinentes a la prevención o retraso de la Diabetes tipo 2:

- ¿Por qué prevenir la Diabetes tipo 2?
- ¿Se puede prevenir la Diabetes tipo 2?
- Historia Natural de la Diabetes tipo 2.
- Evidencia sobre prevención o retraso de la Diabetes tipo 2.
 - Estudios con intervención no farmacológica.
 - Estudios con intervención farmacológica.
 - Estudios en que se emplearon antidiabéticos orales.
 - Estudios en que se empleó medicación antiobesidad.
 - Estudios en que se emplearon otros fármacos.
 - Estudios actualmente en curso.
- Prevención de Diabetes tipo 2 en la práctica clínica.
 - Detección de individuos en riesgo.
 - Intervención para prevenir el desarrollo de Diabetes tipo 2.
 - Cuándo utilizar fármaco?

Porqué prevenir la Diabetes tipo 2?

La incidencia de Diabetes tipo 2 (DM2) viene aumentando en diversas poblaciones a un ritmo muy acelerado, constituyendo una verdadera epidemia ⁽¹⁾. El incremento es especialmente notorio en población adolescente y en la adultez temprana, al punto que la tradicional asociación: Diabetes tipo 1- niños y adolescentes; Diabetes tipo 2- población adulta, ha comenzado a desdibujarse. Así, el 30% de los nuevos casos de Diabetes diagnosticados en

la segunda década de la vida en EEUU corresponden a DM2; en escolares japoneses la DM2 es 7 veces más frecuente que la Diabetes tipo 1, y tendencias similares se han reportado en población canadiense, árabes de Libia, México-americanos y otras minorías étnicas de EEUU ⁽²⁾. Las consecuencias de esta epidemia para los sistemas de salud, la calidad de vida de la población y la productividad de los países se comenzarán a notar cuando éstos niños y jóvenes lleguen a la edad adulta y desarrollen las complicaciones crónicas de la diabetes.

La inmensa mayoría de los estudios básicos y clínicos en DM2 se han enfocado hacia la búsqueda de una cura, el desarrollo de medicamentos más eficaces y/o la prevención de las complicaciones crónicas en los pacientes que YA TIENEN DIABETES TIPO 2.

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

Estos hallazgos nos resaltan que es mucho más deseable y seguramente costo-efectivo, prevenir la Diabetes que evitar la aparición de complicaciones

cuando la Diabetes ya está presente.

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

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

Se puede prevenir la diabetes tipo 2?

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

1. Debe ser un problema importante de salud pública: La diabetes es un problema de salud pública de gran relevancia.
2. Debe conocerse bien su historia natural: La historia natural de la DM2 está parcialmente comprendida, pero lo suficiente como para identificar a las personas en riesgo de desarrollarla y detectar su aparición.
3. Debe existir una prueba para detectar los estados previos a la enfermedad: Como veremos más adelante, la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG) es la mejor prueba para detectar los individuos en riesgo, es una prueba sencilla y relativamente económica que detecta a buena parte de las personas en estados previos a la diabetes. Sin embargo un verdadero tamizaje de fases preclínicas que permitiera detectar individuos en riesgo de desarrollar Diabetes e Intolerancia a los Carbohidratos, no debería necesitar de las pruebas empleadas habitualmente para diagnóstico (Glucemia y PTOG). Una herramienta prometedora es el desarrollo de escalas clínicas de riesgo, las cuales una vez adaptadas y validadas en nuestro medio serían un instrumento válido, barato y expedito para detectar individuos en riesgo antes de que se desarrolle algún grado de hiperglucemia ⁽⁵⁾. De hecho recientemente se ha encontrado que niveles elevados de Proteína C Reactiva se asocian a un riesgo mayor de evo-

lucionar de Intolerancia a Diabetes ⁽⁶⁾.

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

Historia Natural de la Diabetes tipo 2

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

Dichas condiciones son:

- Obesidad (o sobrepeso).
- Resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo.
- Disfunción en la secreción de insulina por la célula beta.
- Aumento en la producción hepática de glucosa.

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

- 1- La persona nace con una célula beta genéticamente programada para no resistir grandes exigencias de secreción y a su vez con la predisposición a desarrollar algún grado de resistencia a la acción de la insulina.
- 2- Un estilo de vida inadecuado lleva al desarrollo de sobrepeso u obesidad.
- 3- Ese aumento en la adiposidad lleva por varios mecanismos a desarrollar resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo.
- 4- Al haber resistencia a la insulina, en individuos predispuestos la insulina secretada por la célula beta no es suficiente para estimular la adecuada captación de glucosa. Esto constituye un estímulo para que la célula beta tenga que secretar MÁS insulina.
- 5- Este ciclo de resistencia a la insulina-mayor secreción, se continúa durante mucho tiempo, hasta que la célula beta no resiste más y entra en falla, esto también aparentemente en individuos predispuestos.

6- La falla secretoria inicialmente se manifiesta como PÉRDIDA DEL PRIMER PICO SECRETORIO DE INSULINA, es decir, la insulinemia en ayuno es normal o incluso muchas veces incrementada, pero la insulinemia 30 minutos poscarga es muy baja. Allí es donde suelen aparecer los estados prediabéticos (Intolerancia a los Hidratos de Carbono [IHC] / Alteración de la Glucemia de Ayuno [AGA]), los cuales se manifiestan precozmente por una hiperglucemia post carga y más tardíamente con hiperglucemia de ayuno.

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

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

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

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

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

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

Evidencia sobre prevención o retraso de la Diabetes tipo 2

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

- Estudios con intervención [no farmacológica](#).
- Estudios con [intervención farmacológica](#).
- Estudios en que se emplearon antidiabéticos orales o medicación antiobesidad.
- Estudios en que se emplearon otros fármacos.
- Estudios actualmente en curso.

Dado que muchos de los estudios fueron ejecutados ANTES de que se publicara la clasificación vigente de la Diabetes y los trastornos del metabolismo de los carbohidratos (ADA-1997, OMS-1999); cuando en el texto se menciona Intolerancia a la Glucosa (IGT- Impaired Glucose Tolerance)), se hace referencia a lo establecido por la OMS en 1985 (Glucemia de ayuno < 140 mg/dL y Glucemia 2 horas poscarga entre 140 y 199 mg/dL). Así, algunos de los individuos incluidos en los estudios y analizados como intolerantes, serían considerados diabéticos de acuerdo a los criterios actuales, particularmente haciendo referencia al parámetro de ayuno.

ESTUDIOS CON INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

Estudios pioneros:

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

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

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

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

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

Estudio de Da Qing:

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

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

Algo importante que se encontró fue que el 67,7% de las personas en el grupo control eran diabéticas al final del seguimiento, lo que reitera el

altísimo riesgo de desarrollar DM2 que presentan las personas con IGT.

Las principales limitaciones del estudio Da Qing fueron:

- La aleatorización no fue individualizada, es posible que éste sea el motivo por el que no se pudo evidenciar sinergismo de dieta+ejercicio.
- La mayoría de los pacientes estaban en normopeso (El IMC promedio de la muestra era 25,8 Kg/m²), lo que limita la generalización de sus hallazgos, porque muchas de las personas con IGT tienen sobrepeso u obesidad.
- Los cambios en la ingesta de nutrientes (colectados mediante registro de ingesta en 24 horas) no variaron significativamente entre los grupos.

Esto hace suponer que el impacto de la intervención pudo ser mayor si se hubiera empleado una intervención dietaria más intensiva.

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

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

Estudio Finlandés (Finés) de Prevención de Diabetes:

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

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

- Reducción del peso corporal de 5% o mayor.
- Ingesta de grasas menor al 30% del Valor Calórico Total (VCT).

- Ingesta de grasas saturadas menor al 10 % del VCT.
- Ingesta de fibra de al menos 15 g por cada 1000 Calorías del VCT.
- Ejercicio de intensidad moderada al menos 30 minutos por día.

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

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

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

El estudio estaba planeado para durar 6 años, pero el análisis parcial a los 3 años obligó a detener el estudio por las grandes diferencias que se encontraron: 58% menos riesgo de desarrollar diabetes en el grupo de intervención intensiva, con un Número Necesario para Tratar (NNT) de 5 en 5 años, es decir; por cada 5 personas intervenidas de ésta manera durante 5 años se evita un nuevo caso de diabetes.

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

Otro punto a resaltar es la relación entre adherencia y prevención: Entre las personas que alcanzaron 4 o 5 de las metas propuestas (ver arriba), NINGUNA desarrolló Diabetes, y éste hallazgo también se dió para los individuos que en el grupo control alcanzaron ese número de metas. La principal limitación del estudio Finés radica en que fue realizado en una población que es étnicamente muy homogénea (escandinava), y por ello persistía la duda de que tan eficaz podía resultar el

CTEV en otros grupos raciales y por tanto su generalizabilidad a otras poblaciones.

Diabetes Prevention Program (DPP)

Un antecedente para emprender el DPP fue el estudio BIGPRO⁽¹³⁾, que demostró que la metformina posee un efecto reductor sobre la glucemia y la insulinemia en pacientes con síndrome metabólico. El DPP es el más grande entre los estudios de prevención de DM2 que han incluido intervención no farmacológica⁽¹⁴⁾, incluyó a 3,234 personas de ambos sexos con IGT pero que además tuvieran glucemia de ayuno entre 95 y 125 mg/dL, por lo tanto fue el primer ensayo en prevención de Diabetes que incluyó solamente a personas con AGA o IHC según los criterios actualmente vigentes.

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

Los participantes fueron aleatorizados a uno de 3 grupos: Grupo control, grupo CTEV ó grupo metformina 850 mg 2 veces/día. Las personas del grupo de metformina y el grupo control recibían recomendaciones "estándar" sobre dieta y ejercicio, pero las del grupo CTEV recibían una intervención realmente intensiva. Inicialmente existía también un grupo de troglitazona, pero tuvo que ser suspendido cuando troglitazona fue retirada del mercado por el fabricante.

La intervención en el grupo CTEV fue bastante compleja, y se resume en la Tabla No.1 como un ejemplo de lo que debería ser el manejo ideal del CTEV.

Las metas eran:

- Obtener una reducción del peso corporal del 7% o mayor y mantenerla durante el estudio
- Gastar al menos 700 Calorías en ejercicio/semana (equivalente a realizar 150 minutos/semana de ejercicio de intensidad moderada).

Tabla 1. Características de la intervención en el DPP (15)

Se cita como un modelo de lo que sería una intervención ideal sobre el estilo de vida para prevenir DM2

Características Generales:

- Las metas estaban bien definidas.
- Cada participante tenía un "monitor" del cambio en el estilo de vida ("coach").
- Cursillo previo (16 sesiones) para estandarizar la intervención.
- Sesiones de ejercicio supervisado gratuitas ofrecidas por el estudio 2 veces/semana.
- Programa de mantenimiento flexible, con oportunidades de recomenzar.
- Herramientas de refuerzo: Videocassetes de aeróbicos, balanzas, libros de cocina, alimentos bajos en calorías y entrenadores personales costeados por el estudio (U\$100/persona/año disponibles para refuerzos).
- Individualización de las estrategias según características étnicas y culturales.
- Red local y nacional de soporte y entrenamiento para investigadores y pacientes.

Pérdida de peso:

- Se motivó a los pacientes a perder 7% del peso corporal en los primeros 6 meses.
- La pérdida de peso recomendada fué de 500 a 1,000 gramos/semana.

Actividad Física:

- La meta era gastar 700 Calorías en ejercicio/semana o practicar 150 minutos de actividad moderada/semana
- La modalidad que mas se promovió fue caminar a buen paso ("brisk walking"), pero se dieron opciones como hacer aeróbicos, montar bicicleta, patinar o nadar
- Se recomendó una frecuencia mínima de 3 sesiones/semana, por lo menos 10 minutos cada sesión.
- Máximo 75 de los 150 minutos/semana podían ser ejercicio de fuerza (abdominales, flexiones, levantamiento de pesos pequeños).
- Se promovieron, además de las sesiones de ejercicio; actividades de la vida diaria que incrementen el gasto calórico: Subir por las escaleras, podar el jardín, hacer estiramientos. Sin embargo éstas actividades no se contaban dentro de los 150 minutos.
- En personas completamente sedentarias el incremento en la actividad física se hizo en pasos de 30 minutos/semana durante 5 semanas.
- Si alguien quería hacer mas de 150 minutos/semana, le era permitido mientras fuera seguro para él/ella.

Plan de alimentación:

- El foco inicialmente fue la restricción de las grasas de la alimentación, mas que la reducción de calorías.
- Se calculó un déficit de 500-1,000 Calorías/día para lograr la pérdida de 0.5-1 Kg/Semana.
- Se emplearon 4 dietas estándar:
 - 1.200 Calorías (para pacientes entre 60 y 75 Kg).
 - 1.500 Calorías (para pacientes entre 77 y 112 Kg).
 - 1.800 Calorías (para pacientes entre 110 y 122 Kg)
 - 2.000 Calorías (para pacientes con más de 125 Kg)
- Las metas estaban trazadas en cuanto a PÉRDIDA DE PESO, no en cuanto a consumo de alimentos.

Educación:

- Todos los pacientes realizaron automonitoreo:
 - De alimentación: Registros de consumo de alimentos durante 7 días.
 - De actividad física: Diario de actividad física.
 - Del peso corporal: Autoregistro diario o al menos una vez por semana.
- Cursillo de 16 sesiones en donde se abordaban:
 - Sesiones 1 a 4: Como detectar los alimentos ricos en grasa, como evitarlos, pirámide nutricional.
 - Sesiones 5 a 7: Motivación e información sobre los beneficios de ejercitarse 150 minutos/semana, como encontrar el tiempo para hacer ejercicio, balance calórico.
 - Sesiones 8 y 9: Empoderamiento, control de estímulos, solución de problemas.
 - Sesión 10: Como comer bien fuera de casa.
 - Sesiones 11 y 12: Cómo superar el cansancio, como seguir en el camino del CTEV.
 - Sesiones 13 a 15: Manejo de las presiones sociales, manejo del estrés.
 - Sesión 16: Vías para mantenerse motivado.

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

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

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

Conclusiones sobre los estudios con intervención no farmacológica:

- La aplicación de un plan de alimentación bajo en grasas y azúcares refinados, rico en fibra y energéticamente adecuado previene o retrasa la aparición de DM2 en personas en alto riesgo de desarrollarla.
- La aplicación de un plan de ejercicio de intensidad moderada, realizando 150 o más minutos por semana, previene o retrasa la aparición de DM2 en personas en alto riesgo de desarrollarla.
- El beneficio del CTEV para prevenir DM2 aparece rápidamente (menos de 3 años).
- Aunque se dé una reducción dramática, en todos los estudios hay personas del grupo de intervención con CTEV que desarrollan DM2, por tanto: La eficacia del CTEV en la prevención de DM2 dependerá de la adherencia del paciente y la capacidad motivacional y educativa del médico tratante.

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

ESTUDIOS CON INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Estudios en que se emplearon antidiabéticos orales

Estudio STOP-NIDDM (STOP):

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

Participaron 1.429 hombres y mujeres entre 40 y 70 años con IGT y un IMC entre 25 y 40 Kg/m², muchos de ellos eran familiares en primer grado de personas con DM2. Los participantes fueron asignados al azar a recibir acarbosa 100 mg tres veces al día o placebo y fueron seguidos por 3.3 años en promedio.

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

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

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

Una de las posibles explicaciones es que al disminuir los picos hiperglucémicos posprandiales, acarboxa disminuye la glucotoxicidad sobre la célula beta y le permite tardar más tiempo en entrar en falla. Otra posible explicación es una disminución en la resistencia a la insulina ⁽¹⁸⁾, disminuyendo los requerimientos para la célula beta y preservando su función.

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

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

De gran importancia es que la intervención antes mencionada confirmó la impresión clínica que indicaba que las terapias destinadas a la prevención de la Diabetes tipo 2 podrían disminuir también el riesgo cardiovascular. Ciertamente, una publicación reciente de éste estudio permitió confirmar una disminución del 49% en eventos cardiovasculares en el grupo de intervención (RR = 0.51 IC95 0.28-0.95), con una reducción absoluta de riesgo del 2.5% ⁽¹⁷⁾. Los mayores eventos individuales prevenidos son el IAM y el desarrollo de HTA. Por tanto, la costo-efectividad de ésta terapia y posiblemente de las otras intervenciones, debe ser analizada bajo

la óptica de la prevención no sólo de la Diabetes Mellitus tipo 2, sino también de eventos cardiovasculares.

Estudio TRIPOD:

El estudio TRIPOD abordó un problema muy relevante de la Diabetología: Es posible evitar que las mujeres que han tenido Diabetes Gestacional progresen a DM2?

En el estudio TRIPOD ⁽¹⁹⁾ se incluyeron 266 mujeres hispanas que habían tenido Diabetes Gestacional recientemente, y que fueron aleatorizadas a recibir troglitazona 400 mg/día o placebo. La edad promedio de las participantes era 34 años, el IMC promedio era de 30 Kg/m² y el 70% de las mujeres tenían IGT. (Nótese que no era necesario que tuvieran IGT para ser incluidas, lo importante es que hubieran tenido Diabetes Gestacional reciente). Dado que troglitazona es una tiazolidindiona, y su mecanismo de acción es disminuir la resistencia a la insulina; a las participantes se les realizó medición de resistencia a la insulina y secreción temprana de insulina mediante Prueba de Tolerancia a la Glucosa Intravenosa (IVGTT- Intravenous Glucose Tolerance Test) varias veces durante el seguimiento.

Después de 2.5 años de tratamiento, el riesgo de desarrollar DM2 se redujo en 55% en las mujeres que recibieron troglitazona respecto a placebo, las mujeres que más se beneficiaron fueron las que presentaron mayor reducción de la resistencia a la insulina. Las mujeres asignadas a placebo experimentaron un deterioro de 37% en la función de la célula beta medida como secreción temprana de insulina, mientras que las asignadas a troglitazona no experimentaron ningún deterioro. Las pacientes se citaron a una nueva evaluación 8 meses después de haberse suspendido la intervención, encontrándose que el efecto protector de troglitazona persistía a pesar de que el fármaco se había suspendido. Ésta es por tanto la única intervención que ha mostrado utilidad más allá del tiempo destinado al ensayo clínico. Lo anterior podría sugerir que esta intervención cambia la historia natural de la enfermedad y de hecho los estudios fisiológicos en estos pacientes sugieren una restauración parcial de la función de la célula beta.

Las 2 principales limitaciones del estudio TRIPOD son:

- Troglitazona ha sido retirada del mercado mundial, y no es posible saber si el efecto demostrado para ella también existe para las otras tiazolidindionas.

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

Estudio multicéntrico Chino en población con IGT:

Es un estudio multicéntrico de 3 años de duración, en el que 321 individuos con IGT se asignaron a uno de 4 grupos: control, dieta y ejercicio, acarbosa o metformina. La asignación no fue aleatoria, sino que se hizo por zonas geográficas, pero los 4 grupos eran comparables al inicio. Se encontró una reducción en el riesgo de desarrollar DM2 de 29% con dieta y ejercicio, 82% con acarbosa y 64% con metformina⁽²⁰⁾.

Estudios en que se empleó medicación antiobesidad

Antecedentes:

En 1.994 se publicó un estudio no aleatorizado en el que se comparaba el riesgo de progresar a DM2 en personas severamente obesas sometidas a cirugía bariátrica o manejadas convencionalmente⁽²¹⁾. Durante los 5.8 años posteriores a la cirugía el riesgo de progresar a DM2 fue 30 veces menor en los pacientes sometidos a cirugía que en los manejados convencionalmente (de hecho sólo 1 individuo en el grupo de cirugía progresó a DM2).

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

En otro estudio que se realizó en pacientes con sobrepeso pero sin IGT⁽²²⁾, se encontró que la mayoría de las personas no podían mantener las medidas no farmacológicas por los 2 años que duró el estudio; pero que una reducción de peso de 4,5 Kg disminuía el riesgo de desarrollar DM2 en 30%. Por tanto se requieren medidas adicionales que permitan a las personas obesas obtener al menos un cambio de peso modesto.

En un análisis post-hoc (a posteriori) de 3 ensayos clínicos controlados realizados con orlistat (Xenical) en 39 centros de EEUU y Europa⁽²³⁾, se reunieron datos de 675 pacientes obesos que habían sido tratados con Xenical o placebo durante 2 años para evaluar el impacto de ésta terapia antiobesidad en el riesgo de progresar a DM2. Alrededor de 20% de los pacientes tenían IGT.

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

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

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

Estudio XENDOS:

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

- Determinar la eficacia de Xenical en la pérdida de peso durante 4 años de tratamiento en comparación con dieta sola.
- Determinar si Xenical reduce la incidencia de DM2 en pacientes obesos.
- Determinar el efecto de Xenical en varios aspectos.

tos del síndrome metabólico.

- Determinar la tolerabilidad de Xenical en el largo plazo.

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

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

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

Es decir, por cada 11 pacientes obesos entre 30 y 60 años que se traten con Xenical por 4 años, se evita un nuevo caso de DM2.

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

Estudios en que se emplearon otros fármacos

Estudio CAPPP:

En el estudio CAPPP (Captopril Prevention

Program)⁽²⁵⁾, se comparó la eficacia de captopril o terapia antihipertensiva convencional (diuréticos, beta-bloqueadores) en la reducción de morbilidad cardiovascular en pacientes hipertensos.

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

Estudio HOPE:

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

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

Después de 5 años se observó una incidencia de DM2 34% menor en los pacientes que recibieron ramipril.

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

Estudio LIFE:

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

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

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

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

Estudio WOSCOPS:

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

Estudios actualmente en curso

Estudio DREAM:

En estudio DREAM es un ensayo clínico controlado que pretende probar la hipótesis surgida del HOPE en cuanto a la capacidad de ramipril para prevenir DM2, pero esta vez en personas con IGT ⁽²⁹⁾. Adicionalmente el estudio incluirá tratamiento con rosiglitazona, mediante un diseño factorial 2 x 2.

Estudio NAVIGATOR:

En estudio NAVIGATOR también es un ensayo clínico controlado con un diseño factorial 2 x 2, en el que se evaluará el desarrollo de nuevos casos de DM2 en individuos intervenidos con nateglinida y/o valsartán ⁽³⁰⁾.

PREVENCIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

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

riesgo de desarrollarla. ¿Quiénes son esas personas y cómo detectarlas?

Detección de individuos en alto riesgo de desarrollar DM2

Como se ha mencionado, la glucemia poscarga tiene una mayor sensibilidad que la glucemia de ayuno para detectar individuos que van a progresar a DM2, pero realizar las dos pruebas incrementa la sensibilidad aún más. Por tanto se recomienda realizar una PTOG ^(4,31):

- En todas las personas mayores de 45 años con un IMC \geq 25
- En todas las personas menores de 45 años y con IMC \geq 25 que tengan además UNO o MÁS de los siguientes factores de riesgo:
 - Familiares en primer grado de consanguinidad que tengan Diabetes.
 - Estilo de vida predominantemente sedentario.
 - AGA ó IHC previamente diagnosticadas.
 - Historia de Diabetes Gestacional.
 - Haber tenido abortos a repetición o haber dado a luz un bebé con peso \geq 3.800 g ó mortinato.
 - Hipertensión arterial:
(Tensión arterial \geq 140/90).
 - Colesterol de HDL \leq 35 mg/dL y/o triglicéridos \geq 150 mg/dL.
 - Síndrome de ovario poliquístico.
 - Historia personal de enfermedad cardiovascular.

También se ha desarrollado una tabla similar a la Tabla de Riesgo Cardiovascular de Framingham, que permite tener un estimado del riesgo de desarrollar DM2 para una persona en particular, un puntaje \geq 10 tiene una muy buena sensibilidad y especificidad, aunque posee un valor predictivo positivo relativamente bajo (0.05-0.13) ⁽³²⁾.

Intervención para prevenir el desarrollo de DM2

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

Aunque sólo en un estudio (DPP) se han comparado directamente, en general la intervención no

farmacológica parece ser más eficaz que la intervención farmacológica, y esta última deberá reservarse para casos particulares hasta tanto no exista suficiente evidencia que analice su costo-efectividad en términos de morbimortalidad a largo plazo.

Debe realizarse un plan de alimentación adecuado y ajustado a las características del paciente, así como una prescripción racional de actividad física. La descripción detallada de éstos elementos va más allá del alcance de ésta revisión, y puede ser consultada en otras fuentes^(33,34).

¿Cuándo utilizar fármaco?

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

Algunas de éstas situaciones pueden ser:

- Pacientes con problemas articulares u osteomusculares que dificultan la actividad física.
- Pacientes con hábitos alimentarios que es muy difícil modificar por su raigambre sociocultural.
- Pacientes con una gran carga genética (varios familiares afectados) y que manifiestan su deseo de emplear la terapia farmacológica como un coadyuvante al CTEV en la prevención de DM.
- Posiblemente en pacientes jóvenes con obesidad grado 2 o mayor, que no responden a los CTEV.

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

prevención no sólo a la DM tipo 2, sino que lo amplía al Síndrome Metabólico como antecesor de ésta⁽³⁵⁾.

Bibliografía

1. King H, Aubert RE, Herman WH: Global Burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:141-31.
2. Rosenbloom AL, Roe JR, Young RS, Winter WF: Emerging epidemic of type 2 diabetes in the youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
3. McFarlane SL, Jacober SJ, Winer N, Kaur J, Castro JP, Wui MA et al: Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban medical centers. *Diabetes Care* 2002;25:718-23.
4. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Position Statement: Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S62-S69.
5. Nelson K, Boyko E: Predicting Impaired Glucose Tolerance using common clinical information. *Diabetes Care* 2003; 26: 2058-2062.
6. Tan K, Wat N, Tam S, Janus E, Lam T, Lam K: C-Reactive Protein predicts the deterioration of glycemia in chinese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 2323-2328.
7. Weyer C, Bogardus C, Mott D, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
8. Shaw JE, Zimmet P, De Courten M, Dowse GK, Chitson P, Gareboo H et al: Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;22:399-402.
9. Sartor G, Scherten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G: Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980;29:41-49.
10. Eriksson KF, Lindgarde F: Prevention of type 2 (Non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-98.
11. Pan XR, Hu YH, Wang JX, An ZX, Hu ZX, Lin J et al: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544
12. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle T, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al: Prevention of

type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2001;344:1343-50.

13. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F et al: The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:920-26.

14. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

15. Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program: Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165-2171.

16. Chiasson JL, Josse RG, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP-NIDDM trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.

17. Chiasson J-L, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with Impaired Glucose Tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494.

18. Chiasson J-L, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C et al: The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:1191-94.

19. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J et al: Preservation of pancreatic beta cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.

20. Yang W, Lin L, Yu Z et al: The preventive effect of acarbose and metformin on the progression to diabetes mellitus in the IGT population: a 3-year multicenter prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-36.

21. Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Legget-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ et al: Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal interventional study. *Diabetes Care* 1994;17:372-75.

22. Wing R, Venditti E, Jakicic JM, Polley B, Lang W: Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:350-59.

23. Heymsfeld SB, Segal K, Hauptman J, Lucas C, Boldrin M, Rissanen A et al: Effects of weight loss

with orlistat on glucose tolerance and progression of type 2 diabetes in obese adults. *Arch Int Med* 2000;160:1321-26.

24. Sjöstrom L, Torgerson JS, Hauptmann J et al: XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in the Obese Subjects): a landmark study. Presentado en el 9o Congreso Internacional de Obesidad en Sao Paulo, Brazil, 2002.

25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 : 611-6.

26. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145-53.

27. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.

28. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely DG, Cobbe SM, Ford I et al: Pravastatin and the development of diabetes mellitus: Evidence for a protective effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.

29. Gerstein Hc: Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-H O P E . *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(suppl 3):S82-S85.

30. Nateglinide and Valsartan in impaired glucose tolerance outcome research: rationale and design of the NAVIGATOR trial. The NAVIGATOR Trial Steering Committee (No hay autores citados)[abstract]. *Diabetes* 2002;51:A116.

31. Asociación Latinoamericana de Diabetes(ALAD): Guías ALAD para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en Evidencia. *Rev Asoc Latinoam Diab* 2000; Supl.1, Ed. Extraordinaria.

32. Lindstrom J, Tuomilehto J: The Diabetes Risk Score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31

33. Sierra ID, Mendivil CO, Hernández B: Manual de manejo integral del riesgo cardiovascular, Manual. Editorial Horizonte, Bogotá, 2003.

34. Sierra ID, Mendivil CO y cols: Hacia el manejo práctico de la diabetes. Editorial Horizonte, B o g o t á , 2003.

35. Panzer C, Brieke A, Ruderman N: Prevention of type 2 diabetes and its macrovascular complications: whom, when and how should we treat?. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2003; 10:229-236.

JUNTA DIRECTIVA DE LA
ASOCIACIÓN PERUANA DE
OBESIDAD Y ATROSCLEROSIS

APOA

Presidente

Dr. Mario Zubiato Toledo
e-mail: apoa@terra.com

Vicepresidente

Dra. María Luisa Sáenz Bazán

Secretario

Dr. Guido Molina Valencia

Tesorera

Dra. Elsi Aliaga Abanto

Comité Científico

Dra. Gloria Larrabure Torrealva
Dr. Oscar Castillo Sayán
Dra. Liliana Cabani Ravello

Comité de Ética y Calificación

Dra. María Isabel Rojas Gabulli
Dra. Pilar Cornejo Arenas
Dr. Carlos Zubiato López

Comité de Publicaciones

Dr. Gustavo Delgado Matallana
Dr. José Pacheco Romero
Dra. Heddy Chang Chu

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS A DESARROLLARSE EN EL 2003

- **Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA).**
Málaga, 14 al 17 de Mayo de 2003. Informes: www.searteriosclerosis.org
- **Duodécima Clínica Nacional de Diabetes.**
Bogotá, 29 al 31 de mayo y 1 de junio de 2003. Informes: e-mail: solat@cable.net.co, silat@cable.net.co
- **63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association.**
New Orleans, 14 al 17 de junio de 2003.
- **Décimo Tercera Clínica Nacional de Diabetes.**
Bogotá, 19 al 22 de junio de 2003. Informes: e-mail: solat@cable.net.co, silat@cable.net.co
- **VII Congreso de la SOLAT Y V Congreso de la SILAT.**
Lima, 9 al 12 de julio de 2003. Informes: e mail: apoa@terra.com, solat@cable.net.co, silat@cable.net.co
- **XIX Congreso Colombiano de la Asociación Colombiana de Medicina Interna - American College of Physicians.**
Corozal - Sucre del 15 al 17 de agosto de 2003.
Informes: Dr. Gustavo Márquez Salom: e-mail gusmar52@hotmail.com
Graciela Perdigon: e-mail: gracielperdigon@epm.net.co
- **Cursos Regionales de Actualización y Formación en Diabetes Mellitus.**
Cartagena 19 de septiembre y Barranquilla 20 de septiembre de 2003.
Informes: danvito@hotmail.com, helyhndez@ctgred.net.co, jabrugues@ctgred.net.co,
sysco79@yahoo.com
- **Congreso de la International Diabetes Federation (IDF).**
Paris, 25 al 29 de agosto de 2003. Informes: www.idfparis2003.org
- **7th International Congress on Atherosclerosis.**
Kyoto, 26 de septiembre al 2 de octubre de 2003.
- **Consenso Uruguayo de Aterosclerosis 2003.**
Montevideo (Uruguay) en la Casa Blanes los días 1° de agosto a las 19.30 hs, 13 de septiembre y 25 de octubre de 2003, de 8.30 a 12.00 hs.
Informes: Dra. Silvia Lissman e-mail:
- **Curso de Actualización: Atención Multidisciplinaria al paciente hipertenso.**
La Habana (Cuba), 8 al 12 septiembre de 2003. Coordinador: Prof. Alfredo Vázquez Vigoa. e-mail nasiff@infomed.sld.cu
- **Curso de Actualización: Enfoque práctico en el manejo del Síndrome Diabético.**
La Habana (Cuba), 22 al 26 septiembre de 2003. Coordinador: Prof. Emilio Buchaca Faxas. e-mail nasiff@infomed.sld.cu
- **7th International Congress on Atherosclerosis.**
Kyoto, 26 de septiembre al 2 de octubre de 2003.
- **XI Congreso Portugués de Aterosclerosis.**
Almancil (Portugal) 29 de octubre al 1 de Noviembre.
Informes: Dr. Manuel Carrageta: e-mail: mcarrageta@mail.telepal.pt - spa_atheros@hotmail.com
Dr. Pedro Marques da Silva: e-mail: silvamp@netcabo.pt
- **Congreso Internacional de Aterosclerosis-Obesidad-Actividad Física.**
La Habana (Cuba), en el Hotel Nacional del 24 al 28 de noviembre.
Informes: Prof. Dr. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez al e-mail: cirah@cirah.sld.cu (537)-8814911 / 8816365 / Fax (537) 8814888
- **Curso de Actualización: Síndrome Metabólico y sus componentes.**
La Habana (Cuba), del 2 al 5 de diciembre. Coordinador: Raúl Calderin Bouza. e-mail: nasiff@infomed.sld.cu

AUTORIDADES DE LA

SILAT

Presidente

Dr. Iván Darío Sierra Ariza
silat@cable.net.co
Colombia

Primer Vicepresidente

Dr. Manuel Carrageta
mcarrageta@mail.telepal.pt
Portugal

Segundo Vicepresidente

Dr. Juan Rubiés-Prat
España

Secretario

Dr. José Emilio Fernández -Britto
Jfbritto@infomed.sld.cu
Cuba

Vicesecretario

Dr. Juan Carlos Laguna
España

Tesorero

Dr. Jorge Torres Calvete
rponce@internet.com.uy
Uruguay

Vicetesorero

Dr. Luis Álvarez-Sala
España

Vocales

Dr. Héctor Cintora (Argentina)
Dr. Jorge Solano (Paraguay)
Dr. Xavier Pintó (España)
Dr. Walmir Coutinho (Brasil)
Dr. Atilio Rigotti (Chile)
Dr. Mario Zubiato (Perú)
Dr. Pedro Marques da Silva (Portugal)
Dr. Manlio Favio Blanco (México)
Dr. Francisco Aulestia (Ecuador)

AUTORIDADES DE LA

SOLAT

Presidente

Dr. José Benigno Peñalosa

Vicepresidente

Dr. Carlos González Infantino

Secretario

Dr. Mario Zubiato

Tesorero

Dra. Maria Luisa Sáenz Bazán

Fiscal

Dr. José Emilio Fernández-Britto

Director Ejecutivo

Dr. Iván Darío Sierra Ariza