



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA: CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR “DR. IGNACIO CHÁVEZ”.

**EFFECTIVIDAD DE TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN EL CONTROL DE
PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”, ISSSTE: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y
ALEATORIZADO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA: **DRA. ITZEL NALLELI JALPA PEREA**

Registro: 404.2015

ASESOR DE TESIS
MC. ALBERTO GONZÁLEZ PEDRAZA AVILÉS

CDMX. Octubre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**EFFECTIVIDAD DE TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN EL CONTROL DE
PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ ISSSTE”: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y
ALEATORIZADO**
TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ITZEL NALLELI JALPA PEREA

Registro: 404.2015

AUTORIZACIONES:

DR. MIGUEL ANGEL HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR DE
LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR “DR. IGNACIO CHÁVEZ”, ISSSTE

DR. OSCAR ACEVEDO GILES
ASESOR DE TEMA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO A LA CMF “DR. IGNACIO CHÁVEZ”, ISSSTE

MC. ALBERTO GONZÁLEZ PEDRAZA AVILÉS
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
PROFESOR DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR DE LA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

CDMX. Octubre 2016

**EFFECTIVIDAD DE TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN EL CONTROL DE
PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ ISSSTE”: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y
ALEATORIZADO**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

DRA. ITZEL NALLELI JALPA PEREA

Registro: 404.2015

AUTORIZACIONES:

DR. LUIS ALBERTO BLANCO LOYOLA
DIRECTOR DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR. “DR. IGNACIO CHÁVEZ”,
ISSSTE

DRA. MARLENE SÁNCHEZ MURGUIONDO
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE LA CLÍNICA
DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”, ISSSTE

CDMX Octubre 2016

**EFFECTIVIDAD DE TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN EL CONTROL DE
PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ ISSSTE”: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y
ALEATORIZADO**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

DRA ITZEL NALLELI JALPA PEREA

Registro: 404.2015

AUTORIZACIONES:

DR. JUAN JOSÉ MAZÓN RAMÍREZ
JEFE DE LA SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. GEOVANI LÓPEZ ORTIZ
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

CDMX. Octubre 2016

**EFFECTIVIDAD DE TRES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN EL CONTROL DE
PACIENTES PREDIABÉTICOS DE LA CLÍNICA DE MEDICINA FAMILIAR
“DR. IGNACIO CHÁVEZ ISSSTE”: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y
ALEATORIZADO**

TRABAJO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR

PRESENTA:

DRA ITZEL NALLELI JALPA PEREA

Registro. 40.2015

AUTORIZACIONES:

DR. ISAÍAS HERNÁNDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA
SUBDIVISIÓN DE MEDICINA FAMILIAR
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

CDMX. Octubre 2016

ÍNDICE

Agradecimientos.....	8
Resumen.....	9
Summary.....	11
Marco Teórico.....	13
Introducción.....	13
Epidemiología de la Diabetes Mellitus tipo 2.....	16
Generalidades de la Diabetes.....	18
Análisis.....	23
Prediabetes. Antecedentes y definición.....	24
Epidemiología de la Prediabetes.....	27
Diagnóstico.....	27
Algoritmos de detección.....	30
Manejo o tratamiento de la prediabetes.....	31
Cambio en el estilo de vida.....	31
Manejo nutricional.....	32
Conteo de carbohidratos.....	34
Actividad física.....	36
Intensidad de la actividad física.....	38
Medicamentos.....	39
Metformina.....	40
Pioglitazona	43
Planteamiento del problema.....	44

Justificación.....	46
Objetivos.....	48
Hipótesis.....	49
Material y métodos.....	49
Criterios de selección.....	50
Variables de estudio.....	51
Diseño de estudio.....	52
Análisis estadístico.....	53
Organización de la investigación.....	54
Aspectos y consideraciones éticas.....	55
Resultados.....	56
Discusión.....	64
Conclusiones.....	70
Referencias.....	73

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios; porque cada vez que obtengo más conocimientos médicos estoy más segura de su presencia, también, por colocarme en este sitio y permitirme ser parte de mi familia.

A mis padres Yolanda Perea y Alfonso Jalpa; por darme valores, oportunidades y todo lo que estuvo en sus manos, para que yo llegara a ser lo que soy; nunca voy a poder pagar su apoyo incondicional, las preocupaciones y desvelos que les hice pasar, no los voy a defraudar...

A mis hermanos Cyntia y Adrián por ser compañeros de viaje, por su apoyo, amor y comprensión, ya que muchas veces no pude estar con ustedes en la familia porque así tenía que ser; pero saben que pase lo que pase estaremos para apoyarnos siempre, sé que no soy perfecta pero espero darles un buen ejemplo.

A mi esposo Fernando Guerrero, porque a tu lado he crecido como persona y como médico, y porque sé que tu calma hace que todo marche bien y así será; gracias por tu apoyo. Espero que siempre nos impulsemos para salir adelante como lo hemos hecho hasta ahora.

A mi preciosa Mary Fer porque eres el mejor regalo que la vida me dio, porque eres el motor de mi vida y mi prioridad, no sabes cómo viniste a iluminar mi ser.

A mis maestros, Dr. Alfonso Jalpa, Dr. Fernando Guerrero, Dr. Miguel Ángel Hernández, Dr. Oscar Acevedo, Dra. Perla Carrillo, Dra. Rosa María Flores, y todos mis adscritos, que contribuyeron a mi formación y me enseñaron que esta hermosa profesión nos da satisfacciones, que no puede haber cabos sueltos, que ser un buen médico no solo significa saber mucho, sino también; tener tacto, comprensión, amor, interés, disciplina y sobre todo respeto al paciente y a saber que las cosas con dedicación funcionan. Gracias por su confianza, y por llenarme de enseñanzas médicas y sobre todo, enseñanzas de vida...

A los pacientes, porque sin ellos nada de esto habría sido posible, ellos son el motivo de mi profesión, y de intentar ser mejor cada día.

A quienes me apoyaron y confiaron en mí para hacer este trabajo, gracias por el esfuerzo que hicimos juntos, espero no haberlos decepcionado; a mis asesores Biol. Alberto González y Dr. Acevedo, Dr. Fernando Guerrero, Miss Moni, a las enfermeras, Naye, María Elena y Eva, a los representantes de Hemo Q, gracias a todos... tenemos en común, la pasión que provoca el querer saber más y no solo observar, sino hacer acciones para ayudar a las personas. No olvidaré las palabras de mi asesor, "Si tú puedes cambiarle la vida a una sola persona, con eso es suficiente" y ojala lo haya hecho no solo con 114 pacientes sino también con sus familias.

Resumen

Introducción: Alrededor del 11% de las personas con prediabetes, manifiestan Diabetes Tipo 2 cada año. Estas personas tienen 1.5 veces más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se puede retrasar o prevenir la aparición de la diabetes tipo 2 a través de cambios. Aunque no hay unificación de criterios, la terapia farmacológica asociada a los cambios en el estilo de vida debería ser considerada en los pacientes con alto riesgo o evidencia de deterioro progresivo de los niveles de glucosa. En México, se han realizado varios estudios sobre la prevalencia en pre diabéticos, pero no estudios de intervención.

Objetivo: Comparar la efectividad de 3 tratamientos en el control glucémico de los pacientes con diagnóstico de prediabetes.

Material y métodos: Ensayo clínico controlado y aleatorizado en pacientes pre diabéticos adscritos a la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez del ISSSTE. Muestreo probabilístico por sorteo para la inclusión de los pacientes a cada uno de los tres grupos. Grupo 1: Pioglitazona 15 mg al día vía oral, y cambio en el estilo de vida, grupo 2: Metformina 850 mg al día, vía oral y cambio en el estilo de vida, grupo 3: cambio en el estilo de vida. Se utilizaron las pruebas estadísticas: t de student de muestras relacionadas, Wilcoxon, Kruskal-Wallis, y U de Mann-Whitney. Todas con nivel de significancia de 0.05. Programa estadístico SPSS versión 22.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 114 pacientes. En las cifras de hemoglobina glucosilada, la reducción promedio por grupo fue de 0.58% para el grupo 1, de 0.39% para el grupo 2 y de 0.31% para el grupo 3. Se presentaron diferencias con significancia estadística entre la primera y segunda medición. ($p=0.000$ para los tres grupos). Las cifras promedio de Glucosa sérica en ayuno medida en mg/dl por grupo entre la medición inicial y la final, fue la siguiente; en el grupo 1 fue de 21.8; en el grupo 2, de 18.8 y en el grupo 3 de 15.2. También con diferencias estadísticas significativas. ($p=0.000$ para los tres grupos).

Conclusiones: Este es el primer estudio en población mexicana, con beneficio en los tres tipos de tratamiento, con resultados a favor de tres opciones terapéuticas, con el mayor beneficio en el grupo de tratamiento con Pioglitazona mas cambios en el estilo de vida en la reducción de niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada en pacientes Prediabéticos. .

Palabras Clave: Prediabetes; Tratamientos; Glucemia alterada en ayuno; Intolerancia a la glucosa; Hemoglobina glucosilada; Metformina; Pioglitazona.

Summary

Introduction: Around 11% of the people with pre-diabetes manifest Diabetes type 2 every year. These people have 1.5 times a higher risk of cardiovascular diseases. You can prevent Diabetes type 2 through changes. Although there isn't one specific criteria, the pharmacological therapy associated to life styles should be considered in patients with a higher risk or with evidence of progressive deterioration of glucose levels. In Mexico there are many studies of prevalence in pre-diabetes but not studies of intervention.

Objective: Compare the effectiveness of three treatments in the glucemic control of patients with diagnosis of pre-diabetes.

Material and Methods: Clinical essay controlled and random in patients with pre-diabetes, subscribed to family Clinique."Dr. Ignacio Chavez" governmental hospital. Probabilistic sampling by draw for the inclusion of patients to every one of the three groups.

- Group 1: Pioglitazene 15mg a day (orally), and change life style.
- Group 2: Metformine 850 mg a day (orally) and change life style.
- Group 3: Change in life style. Statistical proof was used it student of samples related. Wilcoxon, Kruskal-Wallis and U de Mann-Whitney. All with a level of significance of 0.05. Statistical program SPSS version 22.

Results: 114 patients were included in the study. In the glycosylated hemoglobin the reduction by group was of 0.58% for group 1, of 0.39% for group 2, and of 0.31% for group 3. Significant differences in statistics between the first and second measurement. ($p= 0.000$ for the 3 groups) the average number of seric glucose in fasting measured in ml/dl by group between the initial and final measure; and was the following: Group 1: 21.8; Group 2: 18.8; Group 3: 15.3. Also with significant statistical differences. ($p= 0.000$ for the 3 groups.)

Conclusions: This is the first study in Mexican population, with profit in the three types of treatment, with results in favor of three therapeutic options, with the

greatest benefit in the treatment group Pioglitazone more changes in lifestyle in reducing levels glucose and glycated hemoglobin in prediabetes .

Key Words: Pre-diabetes; treatments, altered Glycemia in fasting. Intolerance to glucose; glycosylated hemoglobin; Metformine; Pioglitazene.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La diabetes se está convirtiendo rápidamente en la epidemia del siglo XXI y en un reto de salud global. Es por eso la preocupación de crear estrategias para disminuir, tanto las cifras epidemiológicas como todo lo que conlleva la enfermedad.¹

La transición epidemiológica del aumento de las enfermedades crónico-degenerativas ante la disminución en la prevalencia de enfermedades infecciosas, se observa a nivel mundial; en estos momentos las enfermedades crónicas se han convertido en uno de los problemas de salud pública, más importantes debido a los altos costos que representan tanto su tratamiento como sus complicaciones.²

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad crónico-degenerativa de gran impacto en todas las esferas de la vida del paciente que la padece, esto es; en el ámbito biológico, psicológico, familiar y social. En el ámbito personal se puede ver reflejado en una crisis que vive el paciente, desde que recibe la noticia de ser Diabético, presenta un duelo por la pérdida de la salud, pudiendo causar así negación o enojo y ambas reacciones, pueden retrasar el tratamiento. También la posibilidad de presentar un daño psicológico es alta, así como pérdida de la calidad de vida, disminución de la autoestima, desadaptación social, sin dejar de mencionar las múltiples complicaciones incapacitantes, Desde aquí abarcamos el impacto a nivel familiar y social, el análisis implica el difícil control de la enfermedad por la cultura obesogénica que nos rodea, aunque todo depende de las redes de apoyo familiar.; además la demanda de la enfermedad en cuanto a la atención de la familia o el familiar responsable del paciente, trae como consecuencia, familias con crisis para-normativas con cuidado de paciente crónico, cambio en su dinámica familiar, cambio en el estilo de vida de todo el sistema, síndrome de colapso del cuidador, hasta el desenlace del paciente.

La Diabetes tiene incluso un peso en la economía del país, porque dependiendo de las complicaciones que un paciente presente, puede ser causante de faltas, años laborales perdidos o incapacidades temporales o permanentes, sin mencionar el costo del control de la enfermedad.

Se considera una de las enfermedades crónicas más catastróficas y costosas, de nuestros tiempos.

De acuerdo al Instituto Mexicano para la Competitividad, para el 2015 los costos sociales de la diabetes asociada al sobrepeso y la obesidad en el país ascienden a más de 85 mil millones de pesos al año, de los cuales, 62 mil 854 (73%) se van a gastos en tratamiento de médicos. Además, 12 mil 157 (15 %), se traducen en pérdidas por ausentismo laboral, y 10 mil 013 (12 %) en faltas de ingreso por muerte prematura. Se destacó que para una persona es 21 veces más barato cambiar de hábitos que tratar una diabetes complicada, ya que el costo de un pre-diabético obeso que modifica su dieta y actividad física es de 92 mil 860 pesos en un acumulado a 30 años del diagnóstico, sin embargo, si no cambia sus hábitos, por diversas complicaciones médicas puede llegar hasta 1.9 millones de pesos en 30 años, llevando a la bancarrota a su familia.³

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, del total de personas que se identificaron como diabéticas en el estudio, 16% (poco más de un millón) son del grupo que reportan no contar con protección en salud, en tanto que 42% (2.7 millones) son derechohabientes del IMSS y 12% (800 mil) de otras instituciones de seguridad social. Y quienes están asegurados tienen que pagar directamente aparatos y tiras reactivas para monitorear sus niveles de glucosa, las jeringas para inyectarse insulina, frecuentemente algunos análisis para control, y algunos medicamentos que no se encuentran en el cuadro básico.⁴

Durante los últimos 20 años, en México, se observó un cambio especialmente agudo en diversos factores promotores de obesidad como: urbanización, igualdad de género por lo tanto, menos tiempo para preparar comida saludable. disminución de la actividad física, mayor acceso a alimentos de bajo costo, pero

densos en energía, y al mismo tiempo, se advirtió una disminución importante en el consumo de frutas y verduras, crecimiento del mercado de bebidas calóricas (lo que representa que los mexicanos ocupen el segundo lugar mundial en consumo de refrescos) un crecimiento considerable en el número de personas que comen fuera del hogar, (por lo tanto consumo de dietas altas en grasa, sodio, azúcar y energía total),

Por tanto; la diabetes además de ser un problema de salud, también afecta la economía de toda la sociedad; para evitar tal impacto, se debería poner énfasis en la prevención de su desarrollo con acciones que involucren: Una mayor promoción y regulación en la publicidad a la prevención de la salud con cambios en el estilo de vida, con énfasis en la psico-educación desde edades tempranas, un mayor interés gubernamental con acciones que apoyen el ejercicio físico, la regulación en la industria alimenticia y de bebidas con alto contenido de carbohidratos, para la exigencia de calidad y equilibrio dietético, e inversión en la detección de los estados previos al desarrollo de Diabetes, así como la capacitación, actualización e interés en la detección, prevención y manejo por parte de los médicos de primer nivel de atención. De lo contrario solo se obtendrán resultados parciales sin impacto en la incidencia y el daño de la enfermedad.

Actualmente, se han detectado estados metabólicos previos en la fisiopatología del desarrollo de Diabetes tipo 2 como; la glucemia alterada en ayuno y la resistencia a la insulina que forman parte de lo que se define como prediabetes. Se ha documentado que las intervenciones para el control de la prediabetes no sólo evitan la progresión a Diabetes mellitus tipo 2, sino que también retrasan o impiden el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.⁵

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La prevalencia mundial de la Diabetes Mellitus 2, se ha incrementado en un grado impresionante durante los dos últimos decenios; cabe esperar aumento con más rapidez en el futuro, a causa de la obesidad creciente y la reducción de la actividad física. De manera similar están aumentando también las tasas de prevalencia de la prediabetes. ⁶

Actualmente afecta a 170 millones de personas alrededor del mundo, y se estima que para el año 2030, habrá 370 millones de personas con Diabetes.

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes; China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son en ese orden, los países con mayor número de diabéticos.⁷

En México en los años de 1980, la diabetes Mellitus era la novena causa de muerte, para 1997 alcanza la tercera causa, y desde el 2005 se coloca como la primera causa de mortalidad general. Siendo a su vez, causa de morbi-mortalidad de enfermedades vasculares. ⁶

Durante las últimas décadas, el número de personas que padecen Diabetes en México se ha incrementado y actualmente figura entre las primeras causas de muerte en el país. Los datos de ENSANUT 2012 identifican 6.4 millones de adultos mexicanos con Diabetes, es decir, 9.2% de la población ya contaba con un diagnóstico médico previo de diabetes; e incluso el total de personas con Diabetes podría ser el doble: presentando un incremento de 2.2 puntos porcentuales respecto de la registrada en el año 2006, lo que significa que 1 de cada 10 adultos en México tiene diabetes.⁸

Cada hora se diagnostican 38 nuevos casos de diabetes y cada dos horas mueren 5 personas a causa de complicaciones originadas por la diabetes.⁹

De cada 100 personas con diabetes, 14 presentan alguna complicación renal. Dos de cada 5 pacientes comienzan a perder la vista. La diabetes es la principal causa

de ceguera en edad productiva, 30% de los problemas de pie diabético termina en amputación, convirtiendo a la diabetes en la principal causa de amputaciones a causa de una enfermedad.⁹

El desafío para la sociedad y los sistemas de salud es enorme, debido al costo económico y la pérdida de calidad de vida para quienes padecen diabetes y sus familias, así como por los importantes recursos que requiere el sistema público de salud para su atención.¹⁰

Los costos derivados para la atención de los pacientes con Diabetes en los ámbitos ambulatorio y hospitalario junto con la pérdida de productividad de la población afectada, colocan a la Diabetes Mellitus tipo 2 dentro de las enfermedades de mayor costo social y carga financiera para las instituciones de salud.¹¹

En México, las estimaciones existentes son muy variables, con cálculos de costos de atención por paciente que van desde 700 hasta 3 200 dólares anuales.¹² Cinco a 14% del gasto en salud es destinado a la atención de esta enfermedad y sus complicaciones.¹³

Una persona con sobrepeso gasta 25% más en servicios de salud, gana 18% menos que el resto de la población sana y presenta ausentismo laboral.¹⁴

En México cinco personas mueren cada hora por Diabetes Mellitus Tipo 2, y alrededor de 49,855 personas fallecen al año en nuestro país por esta causa.¹⁵

A partir de esto, y siendo la Diabetes una enfermedad crónico degenerativa, su fisiopatología atrapa una serie de eventos generales, que se presentan previos al desarrollo de las manifestaciones de la misma, que involucran el daño a varios sistemas, e incluso acciones orgánicas compensatorias; por lo que es de vital importancia identificar éstos estados anticipatorios para detener la historia natural de la enfermedad.¹¹

Dentro de éste marco de referencia se desprende que la gran mayoría de los casos de Diabetes Mellitus tipo 2, se presentan en individuos que durante un periodo variable de años, posiblemente décadas, han cursado con alteraciones metabólicas que preceden y acompañan al estado de hiperglucemia persistente.

La ADA (American Diabetes Asociación), en 2004, aplica una nueva recomendación, de bajar el punto de corte de glucosa normal a menos de 100mg/dl; arrojando a 16 millones de mexicanos mayores de 20 años de edad en alto riesgo de progresar al estado de diabético. La prevalencia de Diabetes Mellitus 2 tiende a seguir aumentando. La información de la Secretaría de Salud reporta que la prevalencia de diabetes paso de 8.2% en el año 2000 a 10.7% en el año 2006. En datos del año 2005, la mortalidad en mujeres mexicana fue de 66.6 y de 56.7 por 100 000 habitantes ubicándose como causa número uno de muerte.¹¹

De cara al reto que representa este problema de salud pública, la prevención primaria continúa siendo estrategia principal, sin embargo debido a que la patogénesis de la enfermedad es compleja y los programas vigentes de salud pública son insuficientes, es necesario encontrar nuevas estrategias de prevención.

GENERALIDADES DE LA DIABETES.

La Diabetes Mellitus, comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos; debidos a su compleja interacción entre: genética, factores ambientales y elecciones respecto al modo de vida, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser descenso de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento en la producción de ésta.⁷

La DM2 se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, trastorno en la secreción de ésta, y aumento de la producción de glucosa. Además, es precedida por un periodo de homeostasis anormal de la glucosa, clasificada como trastorno de la glucosa en ayunas o trastorno de la tolerancia a la glucosa.¹⁶

Diversas asociaciones en el mundo determinan cortes de glucosa anormal, es decir no se puede empatar un mismo criterio, por la diversidad de los estilos de vida, que implican; cultura, alimentación, educación, actividad física, idiosincrasia y raza. Pero la detección del daño producido por ésta alteración metabólica y los datos epidemiológicos hacen que nos apeguemos a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.

Los criterios para el diagnóstico de Diabetes según la ADA son:

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5$ % El test debe realizarse en un laboratorio que use un método certificado por el National Glicohemoglobin Standardized Program (NGSP) y estandarizado según el ensayo Diabetes Control and Complication Trial (DCCT).
- Glucemia plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl
- Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa) ≥ 200 mg/dl
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia

Con las siguientes aclaraciones:

Una cifra diagnóstica de diabetes mellitus con cualquiera de los test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.

En determinadas circunstancias, que involucren alteraciones en la hemoglobina o situaciones con hematíes alterados como gestación, anemia ferropénica o hemólisis, el diagnóstico debe hacerse solo con los criterios de glucemia.¹⁶

En ocasiones se dispone de resultados de dos test diferentes (p. ej., glucemia en ayuno y hemoglobina glucosilada) de un mismo paciente. Si los resultados de ambos test están por encima del punto de corte, se establece el diagnóstico de diabetes.

Si son discordantes, se debe repetir el que esté por encima del punto de corte para poder confirmar el diagnóstico. Si esta segunda determinación estuviera por debajo del punto de corte de diagnóstico, se recomienda seguimiento del paciente y repetir la prueba en 3-6 meses. ¹⁶

Para la comprensión del desarrollo de la Diabetes y de sus estados previos, debemos considerar la fisiología de la biosíntesis, secreción y acción de la insulina.

La insulina es producida por células beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la pro proinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señal amino terminal, generando la proinsulina. Las concentraciones de glucosa que pasan de 70mg/100ml estimulan la síntesis de insulina, primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquella es introducida en la célula beta por el transportador de glucosa Glut 2. La fosforilación de la glucosa por glucosinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa.

El metabolismo ulterior de la glucosa 6 fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosín (ATP) que inhibe la actividad de un canal de K⁺ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, meglitinidas) la otra es una proteína de canal de K⁺ rectificadora hacia el interior. La inhibición de éste canal de K⁺ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre canales de calcio dependientes de voltaje con entrada consecuente de calcio en la célula y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de la insulina revelan un patrón pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretorias pequeñas aproximadamente cada 10 minutos, superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 85 a 150 minutos. Las comidas y otros estímulos mayores de la secreción de insulina inducen grandes descargas (incrementos de cuatro a cinco veces el valor basal) de secreción de insulina que suelen durar 2 a 3 horas antes

de volver a la cifra de referencia. Los trastornos de estos patrones secretorios normales constituyen uno de los signos más tempranos de disfunción de la célula beta en la Diabetes Mellitus.¹⁷

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal casi 50% de ella se degrada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general donde se fija en receptores de sus sitios diana, por lo que estimula la actividad intrínseca de cinasa de tirosina, lo que de por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares como los sustratos del receptor de insulina. Esto estimula la activación de los transportadores de glucosa (GLUT 4) a la superficie celular. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina. La homeostasis de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periférica de ésta sustancia. En el periodo postprandial la carga de glucosa incrementa la concentración de insulina y disminuye la de glucagon.¹⁷

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta, son aspectos centrales del desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina, precede a los defectos de su secreción, y que la Diabetes se desarrolla sólo si se torna inadecuada la secreción de insulina.¹⁷

Sin embargo, se observan daños sistémicos camino al desarrollo de la Diabetes. La disminución progresiva de la actividad insulínica, absoluta o relativa, se traduce en un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa o sea, de la disminución de la capacidad para utilizar adecuadamente y en un período determinado, la glucosa y otros nutrientes ingeridos con los alimentos de la dieta.¹⁸

Se ha encontrado que los pacientes con prediabetes presentaban un cuadro clínico y metabólico muy heterogéneo, con distintos tipos y grados de afectación de la secreción de insulina, de la sensibilidad a la insulina y de afectación del

control de la glucemia, y no se encontró un patrón uniforme de deterioro metabólico ni una vía única de progresión hacia la diabetes.¹⁸

Sin embargo, es evidente que el incremento progresivo de la glucemia en ayunas expresa un desplazamiento grave del equilibrio entre las necesidades exageradas de insulina, que plantea su resistencia y la capacidad secretora de la célula beta. Por lo tanto en los pacientes con Glucosa Alterada en Ayuno, la progresión a la Diabetes Mellitus tipo 2 se triplica, lo que implica una progresión acelerada a la Diabetes manifiesta.¹⁹

En la prediabetes se ha establecido que en forma simultánea y paralela al deterioro de la Tolerancia a la Glucosa, ocurren trastornos de la función endotelial y del tejido conectivo que contribuyen al desarrollo de las etapas iniciales de la enfermedad cardiovascular.¹⁹

La historia natural de la prediabetes predice que la mayoría de las personas con esta condición progresará a Diabetes Mellitus tipo 2 a lo largo del tiempo y que presenta un incremento de riesgo en enfermedades cardiovasculares, ciertas complicaciones microvasculares típicas de la diabetes e incluso muerte antes de desarrollarla.²⁰ Se ha reconocido que la incidencia de infarto al miocardio es prácticamente igual en quienes tienen prediabetes o diabetes. Se ha demostrado que la hiperglucemia que ocurre en el pre diabético induce la liberación al plasma de IL-6, TNF- α y TNF- α ocasionando una inflamación crónica y que junto con la obesidad facilita la progresión de las complicaciones micro y macro vasculares que inician su desarrollo antes del diagnóstico de diabetes.²¹

La Diabetes Mellitus tipo 2 posee un fuerte componente genético. Aunque todavía no se han identificado los genes principales que predisponen a éste trastorno, está claro que se trata de una enfermedad poligénica y multifactorial. Diversos loci genéticos contribuyen a la vulnerabilidad, y factores ambientales como nutrición y actividad física regulan todavía más la expresión fenotípica de la enfermedad.²¹

La diabetes tipo 2 se caracteriza por tres alteraciones fisiopatológicas: trastorno de la secreción de insulina, resistencia periférica a ésta y producción hepática excesiva de glucosa. La obesidad, en especial la visceral o central, es muy frecuente en ésta forma de Diabetes, y ésta a su vez, aumenta la resistencia a la insulina, la que está ya determinada genéticamente. Los adipocitos secretan cierto número de productos biológicos como leptina, factor de necrosis tumoral alfa, ácidos grasos libres, resistina.²¹

ANÁLISIS

Nos encontramos ante una sociedad extrema, en donde la desigualdad nos arroja a la malnutrición, teniendo como resultado contradictorio; la cruzada nacional contra el hambre, pero también, el país más obeso del mundo y el primero en obesidad infantil. Esto, como por consecuencia de una serie de múltiples factores; el aspecto cultural, social y familiar en el que nos desenvolvemos; e incluso los ciclos evolutivos a través del tiempo, como el crecimiento urbano y la construcción de grandes edificios, que limitan por espacio, la posibilidad de realización de actividad física, de convivencia familiar en lugares de esparcimiento, aunado a esto, el auge de la tecnología que vuelve a los niños más inactivos. El ingreso al mercado de trabajo de las mujeres, que dio lugar a un cambio de rol familiar, de “Esposa madre tradicional” a “Esposa colaboradora o proveedora” que determina tiempo más limitado para dedicación personal y familiar, con la consecuencia de adquisición de comidas rápidas y de fácil acceso pero con menos contenidos de nutrientes, dejando también a un lado, la actividad física como disciplina, dando pie al sedentarismo.

Por otro lado; el gobierno, al permitir la publicidad en el consumo de bebidas endulzantes y la pobre regulación para el alto contenido de azúcares, ya que se permiten convenios económicos para fomentar la ingesta de comida chatarra, sin darse cuenta de las consecuencias en la salud de la población y de los gastos que desencadenará serán mayores. Además la coordinación del sistema de salud, no da la importancia necesaria a la medicina preventiva, no se invierte en programas

para difusión de detección, atención oportuna y control, ni se da apoyo al primer nivel de atención para una atención digna.

Si analizamos y tenemos conocimiento de que esta enfermedad puede evitarse, los profesionales de la salud, no podemos quedarnos observando la secuencia de la historia natural de la enfermedad y menos si hay evidencia de poderla detectar antes de que se manifieste.

Adquirir la responsabilidad como médico de primer nivel de atención con una visión integral, familiar, con enfoque de riesgo, y continuidad, es un compromiso que debemos adquirir. Ya no podemos permitirnos hacer estudios prospectivos observacionales, sabiendo que podemos intervenir, previniendo, informando, utilizar como arma la psico-educación, salir de detrás del escritorio y trabajar junto con los pacientes para tomar conciencia de la toma de decisión sobre nuestro cuerpo y lo que queremos para nosotros y nuestra familia.

PREDIABETES

Antecedentes y Definición:

En 1997 y 2003, el Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de Diabetes Mellitus identificó a un grupo intermedio de individuos, cuyos niveles de glucosa no cumplían con los criterios de Diabetes, pero que eran demasiado altos como para considerarse normales. Este grupo se definió como personas con glucemia alterada en ayuno o glucemia basal alterada; niveles de 110-125mg/dl o con intolerancia a la glucosa con valores de glucemia entre 140-199 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos.¹¹ Es así que surge el concepto de Prediabetes; señalado dentro de la historia natural de la enfermedad como un estado metabólico previo que no corresponde a Diabetes pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad, es decir se trata de un estado intermedio. Tomando en cuenta uno o ambos de los criterios.¹¹ Posteriormente en 2007 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), ubica el punto de corte de la glucemia normal por debajo de 100mg/dL. Recientemente la ADA incluyó otro

parámetro; la hemoglobina Glucosilada considerando un valor entre 5.7 y 6.4 como prediabetes.²²

Estos grupos no son considerados entidades clínicas en sí mismas sino más bien, factores de alto riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2.¹⁶ Es decir expresan momentos y condiciones particulares, vinculadas a la fisiología de la regulación glucémica en personas genéticamente susceptibles, las cuales forman parte de un continuo metabólico integrado por desenlaces asociados a Diabetes Mellitus.

La ADA, La AACE (American Association of Clinical Endocrinologist) y la OMS, han establecido la prediabetes como entidad nosológica al existir suficientes pruebas epidemiológicas de que su definición representa un estadio temprano de la diabetes, por ser muy prevalente, potencialmente prevenible, por haberse identificado un grupo de factores de riesgo bien definidos y por existir la posibilidad de reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas.²³

La prediabetes representa una categoría o estado transitorio que enlaza al punto estadístico en el cual numéricamente hoy no se reconoce disfunción clínica en la concentración plasmática de los Hidratos de Carbono ni aparición de Diabetes Mellitus tipo 2; pero cuyo diagnóstico se asocia a condiciones metabólicas y moleculares relacionadas con múltiples factores de riesgo reconocidos.²⁴

El riesgo promedio de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 aumenta un 0.7% por año en las personas con niveles normales de glucosa, y entre el 5-10% por un año, en las que tienen Glucosa en ayuno Alterada o Intolerancia a la Glucosa; aquellos que tienen ambas, presentan el doble de probabilidades.²² Dichos trastornos se encuentran presentes por años antes de la aparición clínica de la DM2.²³ Se ha demostrado que durante un periodo de 3 a 5 años, alrededor del 25% de los individuos progresan a Diabetes Mellitus tipo 2, el 25% retornan a un estado normal, y el 50% permanece en el estado prediabético.²²

La importancia del reconocimiento de la prediabetes como entidad, ha enfocado a los investigadores en múltiples estudios donde se evidencia que es posible retrasar y evitar la progresión a la Diabetes hasta en un 58% de los casos.²⁴

El término prediabetes se refiere a un estado metabólico donde existe alteración de la sensibilidad a la insulina y de la función de la célula pancreática, en el que las concentraciones séricas de la glucosa oscilan con los valores de referencias normales y elevadas.²⁰

La prediabetes se relaciona clínicamente con una disminución de la reserva pancreática de insulina. En este estadio también puede coexistir una menor acción de la insulina en los tejidos periféricos; desde ésta etapa es posible demostrar el aumento de la secreción de insulina en respuesta a los alimentos para tratar de mantener la concentración de glucosa en límites normales. Al parecer la resistencia a la insulina no es una condición determinante en sí misma para generar Diabetes Mellitus 2, sino que se relaciona con otros componentes hereditarios vinculados a la disfunción de la célula beta pancreática.²⁵ En los desórdenes del metabolismo de Carbohidratos la causa de la hiperglucemia no es explicada del todo por la deficiencia absoluta en la secreción y liberación de la insulina, sino también es consecuencia de la reducida capacidad de la célula beta para responder al incremento progresivo de los niveles de glucosa cuando son estimulados bajo la influencia del continuo metabólico que generan los factores involucrados alrededor del deterioro de la célula beta incluidos los genéticos. Para el momento de diagnóstico de Diabetes Mellitus 2, la función de la célula beta puede haberse perdido hasta en un 80%, continuando con un deterioro progresivo de aproximadamente un 4% anual, por lo que aproximadamente el 50% requerirán insulina para su control a los 10 años del diagnóstico.²³

En teoría al intervenir a los pacientes en estado de prediabetes se podría evitar el deterioro progresivo de las células beta o por lo menos desacelerarlo.¹¹

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PREDIABETES

La prevalencia de prediabetes duplica la presentación de diabetes. Para 2025 se esperan unos 50 millones de Pre diabéticos en Latinoamérica.¹¹

La percepción a nivel mundial alcanza niveles estratosféricos, en Estados Unidos, se encontró que el 22.6 % de adultos de 45 a 74 años con sobrepeso, tienen prediabetes. De ellos, el 51.2% tenían solo tolerancia a la glucosa, el 23.5%, glucosa en Ayuno alterada, y el 24.2%, ambas.²⁶

Estas cifras son similares a las reportadas en otros países, como Suecia (22%), Australia (23%) Singapur (23%) y Corea, lo que señala una prevalencia mundial de prediabetes, que varía entre el 15 al 25%. En México, los datos de 2006 muestran una prevalencia de DM2 en adultos mayores de 20 años, de edad del 10.7% presentándose la Glucemia en ayuno Alterada en el 12.7% de los casos.²⁶

Recientes estudios epidemiológicos revelan que este grupo de pacientes tienen un alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, eventos cerebro vasculares y neuropatía, especialmente quienes presentan intolerancia a la glucosa, puesto que muchos de ellos presentan obesidad central, hipertensión, hipertrigliceridemia y valores bajos de HDL.²⁶

Diagnóstico: Los 3 criterios para el diagnóstico de prediabetes.

- Glucemia basal alterada: glucemia plasmática en ayunas 100-125 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática tras tolerancia oral a la glucosa 140-199 mg/dl
- Hemoglobina glucosilada 5,7-6,4 %

El diagnóstico de prediabetes se efectúa con un hallazgo de cualquiera de estos parámetros, debiendo ser confirmado los resultados en un día diferente.²⁶

Como ya se ha visto, la Glicemia anormal en ayuno y la Intolerancia a la glucosa, no deben considerarse como entidades clínicas aisladas, sino como factores de riesgo de Diabetes, considerando estados metabólicos enlazados como causa y consecuencia, la obesidad (abdominal o visceral), dislipidemia con triglicéridos

elevados, bajo colesterol HGL o ambos e Hipertensión, que llevan a complicaciones cardiovasculares.¹¹

Por lo tanto, no podemos dejar a un lado el concepto de síndrome Metabólico.

Para numerosos individuos, el diagnóstico de Diabetes Mellitus es un suceso tardío, relativo al entorno global de su salud y es frecuente que coexistan o antecedan otros factores de daño vascular que forman parte del síndrome metabólico, como la Dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e inclusive que haya presentado alguna complicación vascular antes del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.²⁷

El síndrome metabólico (SM), es la asociación de varios factores de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina, puede ser un denominador común, pero no es la causa de todos los componentes. En la resistencia a la insulina, se habla exclusivamente de una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona.²⁷

Es una entidad clínica, caracterizada por la asociación de varias entidades vinculadas fisiopatológicamente a través de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, cuya expresión clínica puede cambiar con el tiempo.²⁷

De acuerdo con la OMS, está compuesto por las siguientes características clínicas, antropométricas y bioquímicas.²⁷

Hipertensión arterial	Presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg. Presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg. O bien si tiene tratamiento antihipertensivo
Dislipidemia	Triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl Colesterol HDL. Hombres < 35 mg/dl Mujeres <45mg/dl
Obesidad	Índice de masa corporal mayor o igual a 30kg/m ² Relación cintura cadera. Hombres mayor o igual a 0.90 Mujeres mayor o igual a 0.85
Micro albuminuria	> 20mcg /min
Trastornos de la homeostasis de la glucosa:	En la glucemia en ayunas: Glucemia en ayunas alterada: 111 a 125mg/dl Diabetes Mellitus mayor o igual a 126 mg/dl En la curva de tolerancia a la glucosa: Intolerancia a la glucosa : 140 a 199 mg/dl a las 2 horas Diabetes Mellitus mayor o igual a 200mg/dl Resistencia la insulina, definida por el modelo homeostático para valorar resistencia a la insulina: Insulina en ayunas (mU/mL)X (Glucemia en $\frac{\text{Ayunas mg/dL}}{22.5}$)

Se considera que una persona, con glucemia en ayunas anormal, con intolerancia a la glucosa, o con Diabetes Mellitus tipo 2, tiene síndrome metabólico, si se establece asociación con dos de los componentes anotados. ²⁷

ALGORITMOS DE DETECCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes, recomienda un abordaje para la estratificación de riesgo para prediabetes, que permitiría la detección de los individuos en riesgo que ameriten una evaluación bioquímica para determinar su tolerancia a la glucosa.¹⁶

Determina que el cribado debe realizarse en sujetos asintomáticos, de cualquier edad, con índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² y con uno o más factores de riesgo asociados para el desarrollo de Diabetes:

1. EDAD: Cualquier edad, obligatorio >45
2. Circunferencia de cintura: >94cm hombre, >80 cm mujer
3. IMC >- 25 Kg/m ²
4. Historia familiar de DM2 en familiares de 1er grado
5. Triglicéridos > de 150 mg/dl
6. HDL <40mgs/dl hombre <50mgs/dl mujeres
7. Hipertensión arterial o uso de antihipertensivos
8. HbA1C >6%
9. Antecedentes de Diabetes gestacional o Hijos macrosómicos (<3.8kg)
10. Síndrome de ovarios poliquísticos
11. Antecedente de enfermedad cardiovascular
12. Presencia de Acantosis nigricans
13. Bajo peso al nacer (<2.5kg)

En personas sin estos factores de riesgo, se recomienda que el cribado comience a los 45 años.¹⁶

Si el resultado es normal se repetirá al menos cada tres años.

Para el cribado, son apropiadas cualquiera de las tres determinaciones: HbA1c, glucemia en ayunas o glucemia a las dos horas de la prueba de sobrecarga oral con 75 g de glucosa.¹⁶

No se recomienda el cribado poblacional de individuos asintomáticos por su escasa relación coste efectividad.¹⁶

Los individuos con glucemia basal alterada en ayuno de 100-125mg/dl, intolerancia a la glucosa, es decir entre 140-199mg/dl dos horas de la administración de 75mg de glucosa anhidra, o hemoglobina glucosilada entre 5.7 y 6.4 %, deben ser informados del riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus y Evento Vascular Cerebral, y aconsejados sobre estrategias preventivas.¹⁶

Si se detecta prediabetes, hay que valorar y tratar, si fuera necesario, considerar otros factores de riesgo cardiovascular.²⁴

MANEJO O TRATAMIENTO DE LA PREDIABETES.

El documento publicado en 2014 del Plan Mundial contra la Diabetes 2011- 2021 de la Federación Internacional de Diabetes, ha propuesto dos tipos de intervenciones para prevenir o retrasar el desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2, durante el estado de pre-diabetes:1.- Las modificaciones en el estilo de vida, que hasta ahora se mantienen como la primera línea de tratamiento. 2.- La utilización de fármacos.²⁸ Del grupo de las Biguanidas como la Metformina, o las Tiazolidinedionas como Pioglitazona, e incluso algunos inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II; sin embargo hasta el momento no existe una aceptación total en cuanto su uso, puesto que su beneficio ha sido evidenciado en varios estudios pero no son totalmente concluyentes.²¹

CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA

Se ha demostrado que las intervenciones sobre el estilo de vida retardan el inicio de la diabetes en 11 años con una disminución de la incidencia acumulada de diabetes del 20%.²³

En el estudio publicado en 2002, The New England Journal of Medicine, Intervención en el cambio del estilo de vida o Metformina, Reducción en la incidencia de Diabetes tipo 2, se aleatorizaron a 3234 pacientes con cifras de glucosa alteradas de glucosa plasmática y glucosa pos prandial.²⁹ Se observó que

el tratamiento con Metformina y el cambio del estilo de vida, reducen la incidencia de Diabetes en personas con alto riesgo, pero que éste último, es más efectivo que la Metformina. Tomando como cambio del estilo de vida, 150 minutos de actividad física a la semana y el objetivo de disminución del 7% del peso corporal de cada paciente.²⁹

Para lograr llevar a cabo un adecuado estilo de vida, son necesarios varios aspectos; la cultura, la ideología, costumbres, educación y promoción para la salud, espacios diseñados para la realización de ejercicio físico, la personalidad de cada persona, tempo, disciplina, estimulación y valores por parte de la familia. Tal parece que en la cultura mexicana, es difícil el desenvolvimiento de estos factores, por el hecho de ser parte de un ambiente obesogénico y diabetogénico, con casi nula estimulación y promoción para la educación de la salud, y poco interés en cambiar la inversión en la curación por la prevención.²⁹

Aunque se requiere de un esfuerzo trascendental y multidisciplinario para cambiar el estilo de vida en los mexicanos, y un plan global necesario para el enfoque en la prevención, cabe señalar, que no se necesitan muchos recursos para la promoción, detección e intervención en el primer nivel de atención, basta con tener los conocimientos necesarios, y el espacio de tiempo para realizar la psicoeducación desde nuestros escritorios o salir de detrás de ellos, fungiendo como guía y promoviendo la coparticipación de los pacientes.²⁹

La OMS afirma que el 80% de los casos de diabetes tipo 2 se pueden prevenir mediante intervenciones sencillas y económicamente eficientes.³⁰

MANEJO NUTRICIONAL.

Teniendo relación todos los estados metabólicos entre sí, Prediabetes, Síndrome metabólico, Diabetes, Dislipidemia, Hipertensión Arterial y siendo el sobrepeso y obesidad la base del desarrollo de éstas mismas, el enfoque de la prevención y el tratamiento de dichas alteraciones metabólicas, se encamina hacia la disminución de peso y habituarse a una dieta saludable.

Específicamente para la prediabetes, la OMS recomienda que se diseñe una estrategia integral en la cual se lleve a cabo un programa donde se proporcione dieta a base de alimentos con índices glucémicos bajos con la finalidad de disminuir el riesgo de desarrollarla.²⁰

Si las secuelas de la diabetes están relacionadas de manera muy estrecha con el control glucémico, y son directamente proporcionales al tiempo de evolución de la enfermedad, es por eso la importancia de realizar intervenciones no solo en la enfermedad o incluso en el estado Prediabético sino ante un estado de salud.

Una buena alimentación es la piedra angular de la promoción de una buena salud y la prevención de la enfermedad.³¹

Por lo tanto el plan nutricional, debe enfocarse al control en el manejo de carbohidratos para lograr un control glucémico y posponer o impedir las complicaciones secundarias (vasculares, renales, nerviosas y oculares). Intentando además normalizar las anomalías lipídicas y de la presión arterial.³¹

Se han propuesto diversas recomendaciones para el control nutricional, por ejemplo; dietas personalizadas donde se calculan kilocalorías requeridas de acuerdo a la actividad de cada paciente, o recomendaciones de información nutricional general como el plato del bien comer, que nos muestra “cómo hacer” para conformar menús que satisfagan las características de una dieta correcta a nivel personal o familiar, a partir de tres grupos principales de alimentos.³¹

Sin embargo, en ocasiones es necesario un mayor detalle en el diseño o evaluación de los planes alimentarios, y algo general como el plato del bien comer aun cuando es útil puede ser insuficiente. Por otra parte puede que no sea necesario ni sea práctica tanta especificidad.³² Es así que no existe un tratamiento dietético para el manejo de las enfermedades metabólicas, sino un conjunto de estrategias que promueven la modificación de hábitos alimentarios, por lo que debe considerarse la opinión de los pacientes, su disposición, economía, apoyo familiar, y posibilidad de seguir las indicaciones para lograr un mejor apego.³³

Para la Asociación Americana de Diabetes la terapia médica nutricional debe contemplar las metas para alcanzar y mantener de manera segura, los niveles de glucosa en sangre en rango normal o tan cercano a lo normal como sea posible; un perfil de lípidos que reduzca el riesgo cardiovascular, niveles de tensión sanguínea en rango normal o tan cercano a lo normal como sea posible, prevenir o retrasar la aparición de complicaciones crónicas, alcanzar las necesidades nutricionales individuales de acuerdo con preferencias personales y culturales; y mantener el placer de comer.³⁴

Sabemos que los hidratos de carbono son nutrimentos que elevan la glucemia postprandial y por lo consiguiente la elevación de los requerimientos de insulina, sin embargo constituyen también la principal fuente de energía en el organismo.³⁴

CONTEO DE CARBOHIDRATOS.

El conteo de carbohidratos es un método para plantear la alimentación, específicamente para personas que viven con Diabetes, una de las ventajas que nos permite que una vez capacitado el paciente, pueda llevar una alimentación con los carbohidratos que necesita su cuerpo, y permite un apego a largo plazo, además, más que restricciones, el paciente puede auto-manejarse con porciones, 5 veces al día, ayudarle a seleccionar alimentos saludables.³⁴

El contar los carbohidratos, agruparlos en una sola categoría y distribuirlos a lo largo del día mejora el control de la glucemia, previene complicaciones y da flexibilidad a la alimentación.³⁴

Este concepto fue introducido en 1920 desde el descubrimiento de la insulina y fue empleado en Estados Unidos desde 1935, pero se popularizó en 1993 después del DCCT (Diabetes Control and Complications Trial. Estudio de las complicaciones de la Diabetes) ³⁵ y el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study o estudio prospectivo de la diabetes en Inglaterra) ³⁶ en donde se demostró la importancia de controlar la glucemia para evitar o retardar las complicaciones de la diabetes. En el nuevo milenio se intenta lograr planes de alimentación más flexibles e individualizados siendo esta técnica un arma muy útil.³⁷ En el año 2000 se implementa en Inglaterra, mediante el programa DAFNE

(Dose Adjustment for Normal Eating) y dirigido a pacientes con diabetes tipo 1; en el 2005 se hace referencia a la aplicación de este método en la alimentación no solo de pacientes con diabetes tipo 1 sino también para pacientes con Diabetes tipo 2.³⁴

La técnica de conteo de Hidratos de Carbono se puede hacer por tres métodos: 1) utilizando el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (SMAE) para contar HC por ración; 2) calculando con mayor precisión los HC en porciones por gramos exactos y 3) existe una tercera que se relaciona con estimaciones basadas en la experiencia.³⁸

En el primer método, sistema de equivalentes, tiene el objetivo identificar el nutrimento que afecta los niveles de glucosa en sangre; es un método útil para el diseño de planes de alimentación personalizada, se basa en el concepto de "alimento equivalente", porción de alimento con un aporte nutrimental similar a los de su mismo grupo en cantidad de micro-nutrimentos y energía. Surgió de la necesidad de ofrecer una herramienta didáctica para dar variedad a la dieta individual de personas que viven con diabetes mellitus; en 1988 se adaptó el sistema para la población mexicana incluyendo alimentos tradicionales. A la edición de 2008 se integraron los conceptos de conteo de hidratos de carbono, Índice glicémico (IG) y Carga glucémica (CG)³⁸

El Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes, se basa en la agrupación de alimentos propuesta en la Norma Oficial Mexicana -043-SSA2 2005. Considera la característica de los alimentos en; cualitativas, determinado por el principal aporte nutrimental, y cuantitativas, que determina la medida equivalente (tamaño de porciones). Una porción equivalente es aquella que aporta al consumidor cantidades similares de energía, proteínas, hidratos de carbono y lípidos, clasifica los alimentos en grupos y subgrupos para ser más exactos en el contenido de energía, hidratos de carbono y grasas. Los azúcares y las harinas, independientemente de su fuente, son los responsables primarios de la hiperglucemia postprandial. En las listas del Sistema Mexicano de Alimentos

Equivalentes de intercambios de alimentos, la leche, el pan, los cereales y la fruta contienen de 12 a 15 gr de Hidratos de Carbono aproximadamente.³⁸

Equivalente de proteínas, HC y lípidos por porción en los diferentes grupos de alimentos.³⁹

	Cereales	Frutas	Leguminosas	Leche	Verduras	Productos de origen animal	Grasas
Proteínas	2gr	0	8gr	9gr	2gr	7gr	0
HC	15gr	15gr	20gr	12gr	4gr	0	0
Lípidos	0	0	0	0	0	3-5gr	5gr

Fuente: Aguilar Salinas CA. SAM. Diabetes. Sistema de actualización Médica en Diabetes "fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina". México 2008

Para hacer este cálculo es necesario contar con la lista del SMAE, dónde señala el peso en gramos, mililitros y medidas (taza, cucharada) de cada alimento, esto con el fin de visualizar la medición. Es importante manejar porciones de alimentos en medidas caseras estandarizadas: piezas, taza = 240 ml o fracción, cucharada = 15ml, cucharadita = 5 ml y gramos.³⁹

Los siguientes dos métodos, requieren del listado de alimentos, y los gramos equivalentes a los carbohidratos con el uso de básculas que el paciente debe usar en su domicilio, o bien en los diabéticos el auto monitoreo con uso de bolos de insulina. Lo que se busca en una psicoeducación es la practicidad y el apego, además de la menor inversión posible, y que sea aplicable a los pacientes Prediabéticos.³⁹

ACTIVIDAD FÍSICA

Se considera actividad física cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. La actividad física no debe confundirse con ejercicio; éste es una variedad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física. La actividad física abarca el ejercicio, pero también otras actividades que entrañan movimiento corporal y se realizan como parte de los momentos de juego, del trabajo, de

formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de actividades recreativas.⁴⁰

Se ha observado que la inactividad física es el cuarto factor de riesgo en lo que respecta a la mortalidad mundial (6% de las muertes registradas en todo el mundo). Además, se estima que la inactividad física es la causa principal de aproximadamente un 21 a 25% de los cánceres de mama y de colon, el 27% de los casos de diabetes y aproximadamente el 30% de la carga de cardiopatía isquémica.⁴⁰

Si sabemos que el sobrepeso y la obesidad se manifiestan secundarias a la inactividad física y a la mala alimentación y que ambos estados, son la base para el desarrollo de todas las enfermedades metabólicas, parece ser que lo reportado en la literatura, es subestimado, primero porque no se reporta obesidad o sobrepeso en los informes estadísticos de las consultas médicas, incluso a nivel mundial, segundo porque la promoción para la realización de la actividad física conlleva responsabilidad conjunta, desde el personal de salud, gobierno, e interés personal de los pacientes, además incluso, de una recomendación individualizada que depende de la capacidad física y limitación de cada persona.

Por lo tanto, aumentar el nivel de actividad física, es una necesidad social, no solo individual. Y exige una perspectiva poblacional, multisectorial, multidisciplinaria y culturalmente idónea.⁴⁰

Algunos de los beneficios de la actividad física son: reduce el riesgo de hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes, depresión, cáncer de mama y de colon y es un determinante clave de gasto energético por tanto es fundamental para el equilibrio calórico y el control de peso.⁴⁰

La OMS ha elaborado las recomendaciones mundiales sobre la actividad física por sus efectos beneficiosos en la salud y como prevención de enfermedades no transmisibles.¹⁶ y con el objetivo general de proporcionar a los formuladores de políticas, a nivel nacional y regional, orientación sobre la relación dosis-respuesta

entre frecuencia, duración, intensidad, tipo y cantidad total de actividad física y prevención de las enfermedades no transmisibles.⁴⁰

Las recomendaciones se basan en dividir a la población en tres grupos 5 a 17 años, 18 a 64 años y más de 65 años. Enfocándonos a la población de estudio; para los adultos de entre 18 y 64 y los más de 65 años, coincide en que se dedique como mínimo 150 minutos semanales a la práctica de actividad física aeróbica de intensidad moderada, en varias sesiones breves a lo largo de la semana, que vendrían a totalizar el tiempo deseado: por ejemplo, 30 minutos de actividad moderada cinco veces a la semana, o bien 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa cada semana, o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas.⁴⁰

Conviene señalar que el nivel moderado o vigoroso de actividad física recomendado ha de estar en función de la capacidad de cada persona.⁴⁰

INTENSIDAD DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

La intensidad refleja la velocidad a la que se realiza la actividad, o la magnitud del esfuerzo requerido para realizar un ejercicio o actividad. La intensidad de diferentes formas de actividad física depende de lo ejercitado que esté cada persona y de su forma física.⁴⁰

La actividad física moderada (3-6 MET); requiere de un esfuerzo moderado, que acelera de forma perceptible el ritmo cardiaco, por ejemplo: caminar a paso rápido, bailar, tareas domésticas, desplazamiento de cargas moderadas (<20kg) entre otras.⁴⁰

La actividad física intensa o vigorosa (>6MET); requiere una gran cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardiaca, se consideran ejercicios vigorosos: footing (ascender a paso rápido o trepar por una ladera) desplazamientos rápidos en bicicleta, aerobic, natación rápida, deportes y juegos competitivos, (futbol, voleibol, hockey, baloncesto) trabajo intenso con pala o excavación de zanjas, desplazamiento de cargas pesadas (>20kg).⁴⁰

A menudo se utilizan los equivalentes metabólicos (MET) para expresar la intensidad de las actividades físicas. Los MET son la relación entre el metabolismo de una persona durante la realización de un trabajo y su metabolismo basal. Un MET se define como el costo energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo de 1 kcal/kg/h. Se calcula que, en comparación con esta situación el consumo calórico es unas 3 a 6 veces mayor (3 a 6 MET) cuando se realiza actividad física de intensidad moderada y más de 6 veces mayor (>6 MET) cuando se realiza actividad vigorosa.⁴⁰

El mayor beneficio que provee la pérdida de peso y la actividad física sugiere que las modificaciones en el estilo de vida debe ser el primer paso en dar en el estado de prediabetes para prevenir o retrasar la Diabetes Mellitus tipo 2, siendo las metas, conseguir la disminución del peso corporal acompañado de actividad física como un caminata constante.²⁰

En prediabetes, los pacientes mejoran su condición al modificar su estilo de vida reduciendo al menos 5% a 10 % de peso corporal si presentan sobrepeso u obesidad, y si participan en actividad física moderada por al menos 150 minutos por semana.²⁰

MEDICAMENTOS.

Dentro de los antidiabéticos orales algunos estudios a gran escala han demostrado reducir el riesgo de presentar Diabetes Mellitus tipo 2.²³

Se reconoce que la Metformina logra alrededor de 1/3 de los amplios beneficios de las intervenciones en el estilo de vida. Las Tiazolidinedionas disminuyen la posibilidad de progresar desde prediabetes a diabetes (Estudios DREAM, DPP, y ACT-NOW), su uso sin embargo debe reservarse para aquellos individuos en quienes otras estrategias de riesgo menor han fracasado. En razón de que los defectos a nivel de las células Beta parecen comandar el progreso de prediabetes a diabetes, las terapias con fármacos potencialmente beneficiosos sobre estas (incretinas inhibidores DPP-4, Tiazolidinedionas) deberían ser eficaces en teoría, sin embargo los estudios a largo plazo sobre este enfoque son todavía insuficientes.²³

De acuerdo al mecanismo de acción de cada medicamento se determina la intervención. En el siguiente cuadro se observa un comparativo de estudios realizados que han reducido la incidencia del desarrollo de diabetes Mellitus.

ESTUDIO	FÁRMACO	REDUCCIÓN DEL RIESGO
DREM ⁴¹	Rosiglitazona	50%
STOP-NIDDM TRIAL ⁴²	Acarbosa	36%
DPP ²⁹	Metformina	31%

METFORMINA.

La Metformina ha sido la biguanida que más se ha utilizado, es un fármaco de uso mundial en la regulación de la glucemia de personas con Diabetes Mellitus.

La Metformina (n-1,1-dimetilguanidina) posee una cadena lateral corta que la hace menos lipofílica y por tanto, con menor afinidad por las membranas mitocondriales. Se absorbe principalmente en el intestino delgado, y no se une a las proteínas plasmáticas ni se metaboliza en el hígado.⁴³

La Metformina se prescribe para la diabetes tipo 2 alrededor del mundo desde hace más de 50 años, hoy en día se utiliza como terapia de primera línea. Contrarresta la hipoglucemia, tanto basal, como postprandial. Al administrarse por vía oral la Metformina llega al torrente sanguíneo, pasando a través de la pared intestinal mediante transportadores catiónicos orgánicos, especialmente el 1 (OCT1) y el transportador de monoamidas de membrana plasmática. No hay indicios de que la Metformina se metabolice, ya que se excreta sin modificación por el riñón mediante filtración y transporte activo de OCT 2. ⁴³

El pico de concentración en plasma se alcanza entre 1 y 2 h después de su ingestión. Su vida media plasmática oscila entre 1.5 a 4.9 h. A las 12 h de la administración por vía oral, el 90 % se habrá eliminado en orina por filtración glomerular y secreción tubular. ²⁵

Su mecanismo de acción es que incrementa la actividad de la enzima proteinquinasa del monofosfato de adenosina (AMP) activado, inhibe la glucólisis aeróbica en el músculo esquelético y favorece la glucólisis anaeróbica, por lo tanto, incrementa el consumo de glucosa por este órgano. A nivel hepático inhibe la gluconeogénesis.²⁵

La actividad clínica principal de la Metformina es reducir la resistencia hepática a la insulina, y por consiguiente, la gluconeogénesis y la producción de glucosa. Más inconsistentemente se ha demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. La Metformina no incrementa la secreción de insulina, ni produce hipoglucemia. Se informa que disminuye levemente la absorción intestinal de glucosa, y que puede favorecer la pérdida de peso ²⁵

En tratamientos a largo plazo, provoca una reducción del 10 al 20 % en los niveles de triglicéridos, ya que disminuye la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, y se reporta una ligera disminución en los niveles de colesterol total y una pequeña elevación en las cifras de colesterol HDL (5 al 10 %). También se ha descrito una mayor actividad fibrinolítica y pequeñas reducciones en las concentraciones plasmáticas del factor inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I, así como efectos beneficiosos sobre el endotelio vascular.²⁵

Las personas con Prediabetes o portadoras de un Síndrome Metabólico que con intervención en su estilo de vida no reviertan o incrementen estas alteraciones, podrían recibir intervenciones farmacológicas; dentro de estas, por su mecanismo de acción, la Metformina, puede ser considerada como de primera elección, tomando en cuenta los resultados del *Diabetes Prevention Program (DPP)*, investigación clínica que estudió a 3 234 personas adultas con diagnóstico de intolerancia a la glucosa, por un período de 2.8 años, y que demostró que tanto la intervención en estilo de vida como la farmacológica con Metformina, mostraban beneficios en la prevención de la DM 2, al ser comparados con el grupo control.²⁹

La intervención en el estilo de vida fue la más eficiente, pues el 58 % de las personas disminuyeron el riesgo de diabetes DM 2, particularmente las de mayor

edad. Entre los pacientes que recibieron intervención con Metformina (850 mg 2 veces al día, ingerida con los alimentos), el 31 % retrasó la incidencia de diabetes y el 17 % la incidencia de Síndrome Metabólico. Por lo tanto las conclusiones del DPP fueron que la intervención en estilo de vida fue más efectiva en la prevención de la DM 2, especialmente en adultos mayores de 60 años y en aquellos con IMC menor de 30.²⁹

Por otro lado; la India cuenta con un Programa de Prevención de Diabetes que confirmó los beneficios de intervención en estilo de vida con Metformina (250 mg 2 veces al día), e informaron una disminución de la incidencia de diabetes en 28.5 % con cambios en el estilo de vida, y en 26,4 % con el tratamiento con metformina.⁴³ En esta investigación las personas eran más jóvenes y más delgadas (edad promedio de 46 años e IMC de 26 kg/m²) que en el DPP, y sin embargo se logró un buen impacto con la Metformina, aunque se debe recordar que la obesidad en asiáticos es considerada con un IMC > 25 Kg/m². No obstante, cuando se aplicó intervención en estilo de vida asociado a administración de Metformina, no hubo beneficio sobreañadido (28,2 %).⁴³

En la actualidad grupos de estudios plantean que aquellos individuos con las alteraciones metabólicas antes citadas, e importantes factores de riesgos asociados, como la enfermedad cardiovascular, el síndrome de ovarios poliquísticos, antecedentes de diabetes gestacional y esteato-hepatitis no alcohólica, entre otras, debería valorarse terapia farmacológica desde el inicio, junto a cambios en el estilo de vida.^{29,44}

El panel de la Asociación Americana de Diabetes (AAD) solo ha autorizado a la Metformina para el tratamiento de la glucemia en ayunas alterada y la tolerancia a la glucosa alterada a una dosis de 850 mg 2 veces al día. Por los resultados del DPP, recomiendan que se indique de preferencia a personas menores de 60 años con IMC < 35 U Kg/m², y a aquellas con factores de riesgo asociado como: antecedentes familiares, enfermedad cardiovascular, hipertrigliceridemia, disminución de las lipoproteínas de alta densidad e hipertensión arterial.⁴⁵

PIOGLITAZONA.

La Pioglitazona también es propuesta para dicho manejo por su mecanismo de acción; ya que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina o reduce la resistencia a esta hormona en los órganos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo) y en el hígado. Lo que comporta un aumento de utilización de la glucosa, dependiente de la insulina y una disminución de la producción hepática de glucosa, respectivamente. La Pioglitazona constituye un ligando sintético para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR-gamma). La activación de los receptores nucleares PPAR-gamma regula la transcripción de una serie de genes sensibles a la insulina implicados en el control del metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁴⁶

Sin embargo, un efecto secundario observado es un edema periférico leve o moderado, y aunque no hay evidencia de asociación a signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva y no se ha observado un exceso de acontecimientos adversos en el sistema cardiovascular de los pacientes, algunos criterios médicos toman como precaución para seguridad del paciente excluir el tratamiento a los pacientes con antecedentes de Insuficiencia Cardíaca.⁴⁶

En el estudio Pioglitazona para la Prevención de Diabetes en la tolerancia a la glucosa alterada, publicado en The New England Journal of Medicine 2011, estudio doble ciego en donde se aleatorizaron 602 pacientes, con intolerancia a la Glucosa, se observó que los pacientes con intolerancia a la glucosa, redujeron el riesgo de progresión a Diabetes Tipo 2 hasta en un 72%; pero se asoció a un edema importante como efecto secundario.⁴⁷

La incidencia anual de DM encontrada fue 2.1% en el grupo de Pioglitazona y 7.6% en el grupo placebo. La conversión a tolerancia normal a la glucosa ocurrió en el 48% de los pacientes que tomaban Pioglitazona y en el 28% del grupo placebo ($p < 0.001$). La Pioglitazona redujo significativamente los niveles de glucosa en ayunas (11.7 mg/dl vs 8.1 mg/dl; $p < 0.001$), la glucemia a las 2 horas (30.5 mg/dl vs 15.6 mg/dl; $p < 0.001$) y la HbA1c (reducción del 0.04% vs

incremento del 0.20%; $p < 0.001$). El tratamiento con Pioglitazona se asoció a una reducción de la TA diastólica (2.0 mmHg vs 0.0 mmHg; $p = 0.03$), una reducción del grosor íntima-media carotideo (31.5%, $p = 0.047$) y un mayor incremento de los niveles de colesterol-HDL (7.35 mg/dl vs 4.5 mg/dl; $p = 0.008$). Por el contrario se produjo una ganancia de peso claramente superior en el grupo de la Pioglitazona (3.9 kg vs 0.77 kg; $p < 0.001$) y una tasa doble de edema en relación con el placebo (12.9% vs 6.4%; $p = 0.007$). Las tasas de pérdidas de seguimiento fueron relativamente altas en ambos grupos (24% en el grupo placebo y 30% en el grupo de la Pioglitazona).⁴⁷

El objetivo de regresión del estado de Prediabetes a Cifras normales o a evitar la progresión a Diabetes es el mismo en todos los estudios, sin embargo no se han comparado tres parámetros que incluyan cambio del estilo de vida, más Metformina y Pioglitazona, y no en una población Mexicana.⁴⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente no existen terapias aprobadas por la Food Drugs Administration FDA para la prevención de la diabetes.²³ Ni la unificación de criterios por las asociaciones médicas; solo se arrojan recomendaciones, esto tendría que ver quizás con la diversidad de las culturas y costumbres de las entidades, la educación, apego a tratamiento e incluso los genes tienen que ver con la respuesta de cada tratamiento. En general no hay estudios, de prevalencia de prediabetes, por lo tanto desconocemos el perfil y la efectividad de las intervenciones.

México no es la excepción ya que partimos del hecho de que no hay datos epidemiológicos, poblacionales ni institucionales, solo el hallazgo de algunos estudios retrospectivos en clínicas de primer nivel de atención, por lo tanto no hay uniformidad en cuanto al manejo, quizás sería necesario un prototipo de paciente para realizar un inicio de terapia farmacológica, esto resulta un tanto difícil porque incluso en la misma población mexicana, el perfil poblacional en cada región es diferente; economía, límites geográficos, hábitos alimenticios, actividad física y ritmo de vida.

Alrededor del 11% de las personas con prediabetes, manifiestan Diabetes Tipo 2 cada año. Las personas con prediabetes tienen 1.5 veces más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en comparación con las personas con un nivel normal de glucosa en la sangre. Las personas con prediabetes pueden retrasar o prevenirla aparición de la diabetes tipo 2 a través de cambios.²³

Aunque no hay unificación de criterios, la terapia farmacológica asociada a los cambios en el estilo de vida debería ser considerada en los pacientes con alto riesgo o evidencia de deterioro progresivo de los niveles de glucosa.

En la Guía de Práctica Clínica de México modificada parcialmente en 2013, en donde se incluye, la definición y detección de la prediabetes; recomienda la intervención para fomentar la disminución de peso de 7% mediante actividad física moderada, al menos 150 minutos por semana, en pacientes con Glucosa alterada en ayuno, Intolerancia a carbohidratos y hemoglobina glucosilada.²⁰

También sugiere como manejo en Prediabéticos, el cambio de estilo de vida adicionado a Metformina y probablemente a Tiazolidinedionas para pacientes jóvenes con riesgo moderado a desarrollar Diabetes tipo 2, así como en pacientes con riesgo cardiovascular agregado, incluyendo hipertensión, dislipidemia, o síndrome de ovario poliquístico, en pacientes con historia familiar de diabetes relacionados con familiar en primer grado y en obesos.²⁰

Se han realizado varios estudios sobre la prevalencia en Prediabéticos, pero no estudios de intervención en pacientes Mexicanos.

Por lo tanto podemos plantearnos la siguiente pregunta ¿Qué tratamiento es más efectivo en los pacientes con Diagnóstico de Prediabetes: la Metformina y Medidas Higiénico-dietéticas, la Pioglitazona y las medidas higiénico dietéticas, o sólo las Medidas Higiénico-dietéticas?

JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de Prediabetes en la Población adulta en México se desconoce. Se han realizado estudios retrospectivos en clínicas del primer nivel de atención.

De 2011 a 2012 se encontró en una comunidad del Estado de México que la prevalencia de prediabetes en el rango de 30-39 años fue de 0.4%, en el rango de 40-49 años de 1.2%, de 50 a 39 años 3-4 % y de 60 a 69 años fue del 3% y en el rango de 70 y más 3.6% de un total de 67 expedientes.

La importancia de la realización del estudio, implica la intervención en pacientes detectados, con factores de riesgo para desarrollo de Diabetes y cifras de diagnóstico de Prediabetes, ya que, como a nivel mundial; México revela la transición epidemiológica en cuanto la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas llevando a una morbi- mortalidad que se incrementa en forma progresiva y rápida.

Las detecciones y por lo tanto las intervenciones no son una prioridad para los sistemas de salud; entonces, seremos un país en donde el gasto económico no alcanzará para el sustento y mantenimiento de dichos padecimientos, ocasionando un caos poblacional, económico y familiar.

La realización del estudio, que representa la detección y fundamentalmente la intervención en el paciente, ya sea en el cambio en el estilo de vida o manejo medicamentoso, son beneficiosos para el paciente porque por un lado se hará consiente sobre su estado de salud, y tendrá la facultad con la intervención de psico-educación de llevar un autocontrol y por lo tanto evitar la progresión a la Diabetes y sus complicaciones. Y por el otro podría recibir los beneficios de una terapia farmacológica. Así se evitaran crisis para-normativas familiares, desgaste económico, y sobre todo, heredar esos patrones de comportamiento a sus descendientes para evitar indirectamente que ellos también desarrollen la enfermedad. Así pues, la realización de este estudio en población mexicana,

podría generar un perfil sobre la efectividad de las sugerencias de tratamientos utilizados en otros estudios de poblaciones diferentes, con base y sustento de fármaco protección para los pacientes.

El estudio da pie a la realización de investigaciones a gran escala, porque además de ayudar a determinar el perfil del mexicano Prediabético para la administración de algún tipo terapéutico propuesto, tendría la finalidad de intervención diagnóstica y terapéutica.

A nivel público y de sector salud, los gastos por la enfermedad y sus complicaciones se reducirían, con la intervención multidisciplinaria hacia una visión integral y preventiva, como lo hay en una clínica de primer nivel.

Este estudio puede ser desarrollado en la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez ISSSTE, ya que se cuenta primeramente con un módulo de atención al Paciente Diabético, así como con recursos, tanto materiales como humanos, a cargo de un especialista en Medicina Familiar y Diabetólogo, e investigador, Enfermeras Educadoras en Diabetes, para brindarnos el apoyo y el espacio para captar pacientes. Se cuenta también con un equipo de Nutriólogos, y Activador físico que nos ayudarían en la adecuada y especializada intervención de las medidas higiénico dietéticas.

La Clínica cuenta con Pruebas De Hemoglobina Glucosilada y un laboratorio donde se realizan la prueba de glucosa en ayuno, y las pruebas pertinentes para excluir a los pacientes con riesgo a enfermedades cardiacas, renales o anémicas.

Los dos medicamentos, tanto Metformina como Pioglitazona se encuentran dentro del cuadro básico de la Institución.

Además se cuenta con un electrocardiógrafo para realizar evaluación y exclusión a pacientes con riesgo de cardiopatía en quienes se administrará Pioglitazona.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la efectividad de tres tratamientos en el control glucémico del paciente con diagnóstico de Prediabetes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Comparar variables sociodemográficas (sexo, edad) y de salud (peso, circunferencia abdominal, glucosa sérica en ayuno y hemoglobina glucosilada) entre los grupos de estudio.
- Determinar la efectividad del tratamiento con Metformina 850 mg al día más medidas higiénico-dietéticas.
- Determinar la efectividad del tratamiento con Pioglitazona 15mg al día más medidas higiénico-dietéticas
- Determinar la efectividad del tratamiento con medidas higiénico-dietéticas.
- Conjuntamente; con la evaluación de la efectividad de los diversos tratamientos, medidos por Hemoglobina Glucosilada y Glucosa sérica en ayuno; determinar los cambios en: Peso y Perímetro abdominal.
- Identificar los cambios en el estado metabólico de los pacientes en cada uno de los grupos, tanto por hemoglobina glucosilada como por glucosa sérica.
- Comparar los resultados inter grupos: grupo 1 vs grupo 2; grupo1 vs grupo 3; y grupo 2 vs grupo 3.
- Identificar la aparición de efectos secundarios en cada uno de los grupos de estudio.

HIPÓTESIS.

- Hay diferencias significativas al utilizar Pioglitazona más Medidas Higiénico-Dietéticas, Metformina más Medidas Higiénico-dietéticas, o sólo medidas higiénico-dietéticas en pacientes con diagnóstico de prediabetes.

HIPÓTESIS NULA

- No habrá diferencias con significancia estadística en la efectividad de los tres esquemas de tratamiento a probar: Metformina más medidas higiénico-dietéticas, Pioglitazona más medidas higiénico-dietéticas y exclusivamente medidas higiénico-dietéticas.

HIPÓTESIS ALTERNA.

- Si habrá diferencias con significancia estadística en la efectividad de los tres esquemas de tratamiento a probar: Metformina más medidas higiénico-dietéticas, Pioglitazona más medidas higiénico-dietéticas y exclusivamente medidas higiénico-dietéticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado y controlado

IDENTIFICACIÓN DEL LUGAR Y TIEMPO DEL ESTUDIO.

Lugar: Clínica de Medicina Familiar “Ignacio Chávez” México DF

Tiempo: Mayo 2015- Noviembre 2015.

TIPO Y TAMAÑO DE MUESTRA.

Muestreo probabilístico aleatorizado por sorteo para la inclusión de los pacientes a cada uno de los tres grupos de estudio. Cálculo de tamaño de muestra para estudios comparativos con un alfa de 0.05 y beta de 0.05: = 25 pacientes por grupo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Personas de 25 a 70 años (hombres o mujeres)
- Derechohabientes de la Clínica de Medicina Familiar Ignacio Chávez ISSSTE.
- Que asistan a la consulta externa de Medicina Familiar.
- Pacientes detectados con diagnóstico de prediabetes.
- Que acepten participar en un esquema de intervención, mediante la firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Que se encuentren ingiriendo medicamento diabetogénico. (diuréticos o antihipertensivos, antidepressivos)
- Que presenten efectos secundarios o alergias a alguno de los medicamentos de estudio.
- En los pacientes que ingresen al grupo de la Pioglitazona, que tengan evidencia clínica de cardiopatía o arritmia cardiacas por evaluación electrocardiográfica

Criterios de eliminación

- Que interrumpan el tratamiento
- Que falten a dos sesiones
- Que se embaracen
- Que desarrollen alergia al tratamiento
- Situación de salud o muerte que le impidan continuar con el tratamiento, Médico o Higiénico-dietético

VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable Dependiente/ independiente	Nivel de medición cuantitativa/ cualitativa	Categorización
Sexo	Característica biológica de género	Independiente	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenina
Edad	Número de años cumplidos	Independiente	Cuantitativa escalar	Unidad de medición en años
Peso	Medida de magnitud en Kilogramos de la fuerza que ejerce un determinado cuerpo sobre el punto en que se encuentra apoyado	Dependiente	Cuantitativa escalar	Unidad de medición en kilogramos
Circunferencia abdominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen a nivel de la cicatriz umbilical	Dependiente	Cuantitativa escalar	Unidad de medición en centímetros
Hemoglobina Glucosilada	Heteroproteína sanguínea que resulta de la unión de la Hemoglobina con carbohidratos libres	Dependiente	Cuantitativa escalar	Unidad de medida en porcentaje con un decimal
Glucosa sérica en ayuno	Medida de glucosa sanguínea en ayuno	Dependiente	Cuantitativa escalar	Unidad de medida en miligramos sobre decilitro.

DISEÑO DE ESTUDIO

Confirmado el diagnóstico de prediabetes, se solicitó la firma de consentimiento informado para la información a los pacientes sobre administración de medicamentos, además de efectos adversos que produce el tratamiento. (Anexo No 1).

Se realizó la aleatorización por sorteo simple de pacientes, asignándolos a tres grupos: (grupo 1: Pioglitazona y cambio en el estilo de vida, grupo 2: Metformina y cambio en el estilo de vida, grupo 3: cambio en el estilo de vida)

Una vez aleatorizados, al grupo de pacientes correspondientes a Pioglitazona y cambio en el estilo de vida, se le realizó una evaluación dirigida a evaluar datos clínicos de cardiopatías, a través de electrocardiograma para descartar arritmias cardíacas.

Inicio de capacitación para tratamiento del cambio de estilo de vida; conteo de carbohidratos, con 5 comidas al día, e importancia de actividad física, en quienes no lo realizaban; recomendación de caminata continua 30 minutos de lunes a viernes, e invitación a integración al grupo para las clases de activación física con las que se cuentan en la clínica. Entrega de Bitácora para apego a tratamiento. Dichas pláticas se realizaron en el auditorio de la Clínica con el uso de apoyo didáctico.

Posterior a plática se extendió receta para tratamiento farmacológico, según al grupo que corresponda. Se mantuvo contacto directo para reporte de alergia o efecto adverso del medicamento.

Reunión mensual grupal para, evaluar evolución clínica, resolver dudas, reforzar y continuar con el manejo.

Al término del tiempo determinado, se realizó una segunda determinación de Hemoglobina Glucosilada y de Glucosa sérica en ayuno, medición de peso y circunferencia abdominal.

GRUPOS:

Grupo 1 Cambio del estilo de vida más Pioglitazona 15 mg al día

Grupo 2 Cambio del estilo de vida más Metformina 850mg al día

Grupo 3 Cambio del estilo de vida

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para verificar si se presentaron diferencias estadísticas significativas en los valores iniciales de las diferentes variables entre los grupos de estudio, se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y análisis de varianza de un factor.

Para comparar la efectividad de cada uno de los tratamientos se realizó la prueba de t de student de muestras relacionadas debido al nivel escalar de las variables dependientes. En caso de que alguna variable no presentó normalidad medida a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefords ($n < 30$), se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Para analizar las diferencias entre los valores iniciales y finales de glucosa y hemoglobina glucosilada y su interpretación metabólica como prediabetes, diabetes o normal, entre los grupos de estudio se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

Para el análisis comparativo entre pares de grupos de tratamiento para los valores finales de hemoglobina glucosilada y de glucosa sérica se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, debido a que no se presentó normalidad en las distribuciones.

Para analizar el comportamiento de los valores iniciales y finales del peso y la circunferencia de cintura se utilizó la prueba de t de student de muestras pareadas o relacionadas.

Todas las pruebas con nivel de significancia de 0.05. Programa estadístico SPSS versión 18.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

RECURSOS HUMANOS.

Dra. Itzel Nalleli Jalpa Perea. Médico residente de tercer año. Responsable de la investigación.

Dr. Oscar Acevedo Giles. Responsable del módulo MIDE de la CMF Dr. Ignacio Chávez. Asesor de tema de investigación.

Biólogo. Alberto González Pedraza Avilés. Profesor de la Subdivisión de Medicina Familiar. División Estudios de posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. Asesor Metodológico.

Personal del Servicio MIDE (Investigadores, Médicos interconsultantes, Enfermería Educadoras en Diabetes, Activador Físico) Personal de Laboratorio, para la toma de muestras y procesamiento de las mismas

RECURSOS FÍSICOS.

Consultorios del área de MIDE

Auditorio de la Clínica Dr. Ignacio Chávez

Áreas verdes de la clínica para realización de actividad física

Área de laboratorio para toma de muestras

RECURSOS MATERIALES

Reactivos para glucosa sérica.

Pruebas de hemoglobina Glucosilada

Cinta métrica

Báscula

Computadora

ASPECTOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

DECLARACIÓN DE HELSINKI.

La investigación se apega íntegramente a la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones incluyendo Fortaleza Brasil 2013, así como al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Con base en el artículo 17 de este último, esta investigación se clasifica como: Investigación tipo III, riesgo mayor que el mínimo

Con base en los artículo 20 a 27 del citado Reglamento, se solicitó la firma de un consentimiento informado por escrito al paciente para poder participar.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 114 pacientes Prediabéticos, los cuales se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos; grupo 1: 40 pacientes con administración de Pioglitazona 15mg al día, vía oral y cambio en el estilo de vida; grupo 2: 36 pacientes con Metformina 850mg al día, vía oral y cambio en el estilo de vida y grupo 3: 38 pacientes con intervención en cambiar el estilo de vida.

El promedio de edad del total de la población fue de 50.32 +/- 11.9, del cual el 59.6% (68) pertenecieron al sexo femenino. Las características basales de la población por grupo, se presentan en la tabla 1.

En las cifras de hemoglobina glucosilada, la reducción promedio por grupo fue de 0.58% para el grupo 1, de 0.39% para el grupo 2 y de 0.31% para el grupo 3. Ver tabla 2

Las cifras promedio de Glucosa sérica en ayuno medida en mg/dl por grupo entre la medición inicial y la final, fue la siguiente; en el grupo 1 fue de 116 a 94.5; en el grupo 2, de 117.9 a 98.7 y en el grupo 3 de 118.4 a 103.26. Ver tabla 3.

En la identificación a través de la hemoglobina glucosilada del comportamiento del estado metabólico de los pacientes por grupo de tratamiento, se obtuvo, que para el grupo de la Pioglitazona se logró un cambio al estado normal en 37 pacientes (92.5%), 3 pacientes (7.5%) permanecieron en cifras de Prediabetes, y ninguno progresó a Diabetes. Para Metformina 15 pacientes (41.7%) regresaron a cifras normales, 21 pacientes permanecieron en cifras de Prediabetes y ninguno progreso a Diabetes. Y para cambio en el estilo de vida, 14 pacientes (36.8%) regresaron a cifras normales, 23 pacientes (60.5%) permanecieron Prediabéticos y 1 de ellos, (2.6%) progresó a Diabetes. Ver tabla 4.

En la identificación para glucosa sérica en ayuno, los resultados arrojaron que para el grupo de Pioglitazona 37 pacientes (92.5%) regresaron a cifras normales, 3 pacientes (7.5%) permanecieron en estado de Prediabetes, y ninguno progreso a Diabetes, para el grupo de Metformina, 15 pacientes (41.7%) regresaron a cifras normales, 21 pacientes (58.3%) permanecieron en estado de Prediabetes, y ningún paciente progreso a Diabetes, y en el grupo de intervención en el cambio de estilo de vida, 11 pacientes (28.9%) regresaron a cifras normales, 26 pacientes (68.4%) permanecieron en estado de Prediabetes y 1 paciente (2.6%) Diabetes. Ver tabla 4.

Se compararon los resultados intergrupos para evaluar la mayor efectividad de los tratamientos con base a los resultados de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada.

Entre el grupo 1 y el grupo 2, hubo una mayor reducción de cifra de glucosa sérica en ayuno del promedio basal en el primer grupo de 94.5 mg/dl en comparación con 98.7 mg/dl del grupo 2. También para hemoglobina glucosilada donde se observa una reducción promedio de 5.45% del grupo 1 en comparación 5.64% del grupo 2

Entre el grupo 1 y el grupo 3, hubo una reducción mayor de glucosa sérica en ayuno en el primer grupo, 94.5mg/dl en comparación 103.26%, del grupo 3.

Al igual que para hemoglobina glucosilada, donde se observa una reducción promedio de 5.45% del grupo 1 en comparación con 5.67% del grupo 3.

En los resultados entre el grupo 2 y el grupo 3, se observó una mayor reducción de glucosa sérica en ayuno del grupo 2, arrojando un resultado de 98.75 mg/dl con respecto a 103.26 mg/dl del grupo 3. Y Para hemoglobina glucosilada también hubo mayor reducción en el grupo 2, con 5.64% en comparación con 5.67% del grupo 3. Ver tabla 5

También se evaluó el comportamiento en la reducción de peso promedio, por grupos de tratamiento y por sexo.

En los hombres:

El grupo 1 reportó un peso promedio inicial de 89.07kg y un final de 85kg.

En el grupo 2 el peso inicial fue 86.03kg y el final 84.31kg.

Y en el grupo 3, hubo un peso inicial de 84.31kg y un peso final 82.80 kg.

En las mujeres:

El grupo, reportó un peso promedio inicial de 68.85kg y un final de 63.07kg.

En el grupo 2 el peso inicial fue de 75.58kg y un final de 73.88kg.

El grupo 3 tuvo un peso inicial de 68.65 y un final de 66.62 kg.

Ver tabla 6.

El comportamiento de la reducción de la circunferencia abdominal promedio entre las mediciones inicial y final en los diferentes grupos y por sexo, se presenta en la tabla 7. Observándose lo siguiente:

En hombres:

El grupo 1, la medida inicial fue de 100.08 (+-) 7.9 y la final de 95.85 (+-) 7.8.

El grupo 2, la media inicial fue 95.85 (+-) 7.8 y la final de 93.72 (+-) 8.4

Y en el grupo 3, la media inicial fue de 94.29 (+-) 11.2 y la final de 92.79 (+-) 12.1.

En mujeres:

En el grupo uno, la media inicial fue de 81.8 (+-) 6.3 y la final de 78.0 (+-) 6.5.

En el grupo 2, fue de 85.0 (+-) 11.1 y final de 83.3 (+-) 10.8.

Y en el grupo 3, la media inicial fue de 79.3 (+-) 7.8 y la final de 77.3 (+-) 8.2.

Sólo en dos pacientes se reportó efectos secundarios; con Metformina un paciente presentó diarrea, y con Pioglitazona un paciente con mareo, quienes no suspendieron el tratamiento farmacológico.

TABLA 1.

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES Y COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS				
CARACTERÍSTICA	PIOGLITAZONA/ CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA	METFROMINA/ CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA	CAMBIO EN EL ESTILO DE VIDA	Probabilidad
Sexo	M: 13 (32.5%) F: 27 (67.5%)	M: 19 (52.8%) F: 17 (47.2%)	M:14(36.8%) F:23 (60.5%)	0.166*
Edad	49.5 +/- 10.3	53.9 +/-12.1	47.7+/-12.8	0.059*
Peso	M:89.1+/-11.1 F:68.8+/-8.5	M:86.0+/-9.6 F:75.6+/-11.7	M:84.4+/-9.2 F:68.7+/-7.8	0.488** 0.035**
Circunferencia abdominal	M:100.1+/-7.9 F:81.8+/-6.3	M:95.8+/-7.8 F:85.0+/-11.1	M:94.3/-11.2 F:79.3+/-7.8	0.270** 0.106**
Glucosa sérica en ayuno	116.4	117.9	118.4	0.231**
Hemoglobina glucosilada	6.03%	6.03%	5.98%	0.461**

*Prueba de Kruskal-Wallis

**Prueba Anova

TABLA 2. Resultados de Hemoglobina Glucosilada inicial y final por Grupo de Tratamiento

	Hemoglobina Glucosilada			
	Medida Inicial (%)	Medida Final (%)	Reducción promedio (%)	Significancia estadística
Grupo 1	6.03	5.45	(0.58)	0.000 *
Grupo 2	6.03	5.64	(0.39)	0.000 *
Grupo 3	5.98	5.67	(0.31)	0.000 *
	* Prueba de Wilcoxon			

TABLA 3 Resultados de Glucosa sérica iniciales y finales por Grupo de Tratamiento.

	Glucosa Sérica en Ayuno			
	Medida Inicial (mg/dl)	Medida Final (mg/dl)	Reducción promedio (mg/dl)	Significancia estadística Valor de (P)
Grupo 1	116.48	94.50	(21.98)	0.000 *
Grupo 2	117.94	98.75	(18.89)	0.000 *
Grupo 3	118.45	103.26	(15.19)	0.000 *
	* Prueba de Wilcoxon			

TABLA 4 Cambios en el comportamiento del estado metabólico de pacientes por grupo de tratamiento, tomando como base el estado inicial de Prediabético de todos los pacientes y su estado final definido por los valores de hemoglobina glucosilada y de glucosa sérica.

Por Hemoglobina Glucosilada				
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Probabilidad
Total	40	36	38	
Pacientes con conversión a cifras normales <5.7%	37 (92.5%)	15 (41.7%)	14 (36.8%)	0.000*
Pacientes que permanecieron en estado de Prediabetes 5.7% a 6.4%	3 (7.5%)	21 (58.3%)	23 (60.5%)	
Pacientes que progresaron a ser Diabéticos 6.5% o más	0	0	1 (2.6%)	
Total	40	36	38	
Por Glucosa Sérica en ayuno				
Pacientes con regresión a cifras Normales <100mg/dl	37 (92.5%)	15 (41.7%)	11 (28.9%)	0.000*
Pacientes que permanecieron en estado de Prediabetes 100 a 125 mg/dl	3 (7.5%)	21 (58.3)	26 (68.4%)	
Pacientes que progresaron a ser Diabéticos <126 mg/dl	0	0	1 (2.6%)	
Total	40	36	38	
*Prueba de Kruskall Wallis				

Tabla 5. Análisis comparativo entre pares de grupos de tratamiento, tanto para glucosa como para hemoglobina glucosilada finales.

Promedio Final	Grupo 1 vs Grupo 2		P
Glucosa (mg/dl)	94.5	98.75	0.000*
HbA1C (%)	5.45	5.64	0.000*
Promedio Final	Grupo 1 vs Grupo 3		P
Glucosa (mg/dl)	94.5	103.26	0.000*
HbA1C (%)	5.45	5.67	0.000*
Promedio Final	Grupo 2 vs Grupo 3		P
Glucosa (mg/dl)	98.75	103.26	0.208*
HbA1C (%)	5.64	5.67	0.582*

*Se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 6. Resultado de Peso inicial y final por grupo de tratamiento y sexo.

	Peso Inicial (kg)	Peso Final (kg)	Significancia estadística
HOMBRES			
Grupo 1	89.07	85.0	0.000*
Grupo 2	86.03	84.31	0.000
Grupo 3	84.31	82.80	0.000
MUJERES			
Grupo 1	68.85	63.07	0.000
Grupo 2	75.58	73.88	0.000
Grupo 3	68.65	66.62	0.000
*T de Student			

Tabla 7. Circunferencia Abdominal por grupo de tratamiento y sexo.

HOMBRES			
GRUPOS	Media Inicial	Media Final	Significancia Estadística
Grupo 1	100.08 (+-) 7.9	95.85 (+-) 7.8	0.000*
Grupo 2	95.63 (+-) 8.8	93.72 (+-) 8.4	0.000 *
Grupo 3	94.29 (+-) 11.2	92.79 (+-) 12.1	0.000*
MUJERES			
Grupo 1	81.8 (+-) 6.3	78.0 (+-) 6.5	0.000*
Grupo 2	85.0 (+-) 11.1	83.3 (+-) 10.8	0.000*
Grupo 3	79.3 (+-) 7.8	77.3 (+-) 8.2	0.000*
*T de Student muestras relacionadas			

DISCUSIÓN

En términos generales, varios estudios presentan resultados favorables que permiten establecer que los cambios en el estilo de vida (CEV), son altamente efectivos, y que los agentes farmacológicos que aumentan la sensibilidad a la insulina como la Metformina y las Tiazolidinedionas, también confieren un efecto de retardo en la progresión de prediabetes a diabetes.⁴⁴ En nuestro estudio demostramos también la efectividad, tanto de los cambios en los estilos de vida como en los medicamentos que se mencionan.

En el estudio DPP, ⁴⁰ se determinó que una dieta intensa y ejercicio, reducen la incidencia de DM2 en 58% entre 1079 pacientes con prediabetes, en un seguimiento a 2.8 años, comparado con el grupo control de 1082 pacientes. Y una reducción de riesgo 31% en pacientes a quienes les fueron aplicada Metformina, esta, con mayor beneficio en mayores de 60 años.

La diferencia en nuestro estudio, es: primero, la muestra de pacientes es menor, 114 pacientes en total, distribuidos en forma aleatoria en tres grupos. En el estudio DPP, se aplicaron a 3234 pacientes, tres tipos de intervenciones, los medicamentos que utilizaron, fueron similares a los nuestros, incluso habían iniciado en uno de los grupos una Tiazolidinedionas (troglitazona) sin embargo ese grupo de pacientes se descartó porque descubrieron que causó daño hepático, y se utilizó además un grupo más, el placebo. Ambos estudios muestran, que las personas en situación de riesgo para el desarrollo de diabetes, pueden prevenir o retrasar la aparición ante una detección e intervención, sin embargo su estudio muestra mayor beneficio a favor de los cambios en el estilo de vida intensivos; a diferencia del nuestro, donde se demuestra mayor efectividad en los tratamientos medicamentosos, Metformina y Pioglitazona y éste último con el mayor beneficio. Sin embargo; también se obtuvieron buenos resultados en el grupo de tratamiento que incluía la Metformina, logrando una conversión de 41.7% de los pacientes a condición normal tanto por hemoglobina glucosilada como por glucosa sérica, además, en ningún caso hubo conversión a diabetes.

También, en el Programa de Prevención de Diabetes de la India (IDPP),⁴³ confirmó los beneficios de intervención en estilo de vida y con Metformina 500mg, reportaron una disminución de la incidencia de diabetes en 28.5% con cambios en el estilo de vida, y en 26.4% en el tratamiento con Metformina; después de un seguimiento de 30 meses en 133 sujetos con prediabetes, comparados con el grupo control. Este estudio es similar al nuestro, ya que se acerca más a la muestra de pacientes, también se utilizaron tres grupos, sin embargo uno de ellos fue el grupo control utilizando placebo y los resultados se arrojan a favor del cambio en el estilo de vida a diferencia del nuestro. En esta investigación las personas eran más jóvenes y más delgadas (edad promedio de 46 años e IMC de 26 kg/m²) considerando que la obesidad en asiáticos es considerada con un IMC > 25 Kg/m².

Otro estudio realizado en Canadá, realizado también en un primer nivel de atención, aplicado por médicos familiares a pacientes Prediabéticos y sus familias, utilizando un programa enfocado en el cambio en el estilo de vida, (FLIP) el cual consistió en un seguimiento de: educación en el cambio en el estilo de vida, un medidor de pasos, y un orientador telefónico aplicado a 6 familias (59 pacientes) durante 6 meses, demostró una reducción de peso de 3.2kg en comparación con el grupo control, así como de índice de masa corporal de 1.2 y de 3 cm de circunferencia abdominal, observándose también reducción de hemoglobina glucosilada de 5.97 a 5.89 %.⁴⁹ nosotros también tomamos en cuenta peso y hemoglobina glucosilada, en donde observamos reducción de ambas; pero a diferencia de nuestro estudio; observamos un mayor énfasis en el cambio del estilo de vida, con el objetivo de lograr un mejor control del apego y evaluaron además, apego al tratamiento, que consistió en un 97%, y determinaron el coste de dicha intervención con un gasto de 144 dólares por persona.

Un estudio realizado en Estados Unidos⁵⁰ sobre las estrategias de prevención de diabetes tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, reporta que el cambio en el estilo de vida puede reducir el riesgo de diabetes en un 58%,sin embargo,

esta estrategia puede ser difícil de mantener, por lo que la sugerencia de utilizar medicamentos como Metformina, Pioglitazona, Acarbosa, Valsartán y Orlistat pueden demostrar una reducción del 14 al 72% pudiendo beneficiarse más los pacientes de la terapia farmacológica.

Similar al estudio mencionado, nosotros observamos que tuvimos mejor respuesta ante una terapia medicamentosa. Tal vez porque la situación en México, también demuestra el difícil apego a los cambios higiénicos dietéticos en éste país, como la alimentación saludable y el ejercicio. O quizás la población de los estudios que no fueron hechos en un escenario real, la metodología, el tipo de paciente, el llevar un seguimiento y un apego más estricto tuvo una mejor respuesta a favor del cambio en el estilo de vida.

La pérdida de peso es uno de los parámetros a seguir en este tipo de intervenciones, e incluso diversos autores ^{51,54} refieren que una pérdida del 5 al 10% después de 6 meses, retarda o previene el desarrollo de DM2 en individuos con prediabetes., además las cifras de hemoglobina glucosilada cambian en tres meses, es por eso que nosotros consideramos un tiempo corte de 6 meses para nuestro estudio. La pérdida de peso y el ejercicio mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en sujetos diabéticos y no diabéticos.

Por eso la importancia de considerarlo como parámetro también en nuestro estudio.

Albasic E et al, ⁵¹ Realizaron un meta-análisis con el objetivo de evaluar la efectividad del cambio en el estilo de vida recomendada por las guías de prevención de la diabetes tipo 2, contra el cambio en el estilo de vida ante un escenario real, para prevenir su aparición y examinar la adherencia a dicha intervención. Incluyeron bases de datos hasta el 2012 con seguimientos durante un año, y comparando resultados de la composición corporal, el control glucémico, o la progresión a la diabetes. Se incluyeron 22 estudios que reportaron una pérdida de peso promedio de 2.12 kg en el escenario real contra 3 kg de reducción cuando se apegaron a las guías. Logrando también evitar la progresión a diabetes.

En nuestro estudio, se observó disminución de peso en los tres grupos de tratamiento, sin embargo hubo un mejor resultado en el grupo con manejo de Pioglitazona y cambios en el estilo de vida, con una disminución promedio de peso de 4.97 kg para hombres y 5.78 para mujeres.

En el estudio Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM), el tratamiento con rosiglitazona redujo significativamente (un 60%) la aparición de diabetes tipo 2 y aumentó los índices de normalización de la glucemia un 70%, en comparación con el placebo, en pacientes con hiperglucemia en ayunas o intolerancia a la glucosa (HA/IG).⁵² Aunque al igual que nuestro trabajo, el uso de una Tiazolidinediona demuestra una reducción significativa en cifras de glucosa y hemoglobina glucosilada de pacientes Prediabéticos a cifras de normalidad; nosotros no utilizamos Rosiglitazona porque salió no solo del cuadro básico del instituto, sino del mercado mexicano por demostrar alto riesgo de afección en pacientes cardiópatas.

El estudio ACT-NOW,⁵³ con Pioglitazona 15 a 45 mg/día reporta una reducción promedio de 72% de los pacientes Prediabéticos a lograr cifras normales de glucemia. Sin lugar a dudas, esta reducción es el efecto más poderoso documentado hasta la fecha de cualquier tipo de intervención para retardar la progresión de prediabetes a diabetes, esto se realizó en 441 pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, en un seguimiento de 2.4 años, y comparando el uso de la Pioglitazona contra placebo; 45 pacientes del grupo control convirtieron a DM2 contra 15 del grupo con Pioglitazona, concluyen que el estado de tolerancia de glucosa final más alto se asoció con mejorías en la sensibilidad a la insulina, y una mejor función de las células β .

Mejor aún, nuestro estudio demostró que, el grupo de tratamiento de Prediabéticos, donde se manejó a la Pioglitazona mas cambios en el estilo de vida, tuvo una conversión a cifras de glucosa y hemoglobina glucosilada normales alcanzando un 92.5% en promedio; en comparación con el 41.7% del grupo de Metformina más Cambio de Estilo de Vida y 36.8% del grupo de sólo Cambio de

Estilo de Vida. Estas diferencias presentaron significancia estadística. Resultados similares se obtuvieron al realizar el diagnóstico por glucosa sérica.

Es decir, que la intervención de una terapia medicamentosa, sumado a la psicoeducación que realicemos para que los pacientes hagan un cambio en el estilo de vida, puede potencializar al doble el efecto hacia el objetivo de la normogluccemia.

En el metanálisis desarrollado por Phung et al ⁵⁴ se revisa la eficacia de los anti diabéticos orales para revertir la condición de hipergluccemia a normo gluccemia. Incluye 13 estudios con 1,600 pacientes y concluye que el uso de fármacos multiplica por dos la probabilidad de que los pacientes con prediabetes regresen a la normalidad en comparación con el placebo/control. Las Tiazolidinedionas y los inhibidores de alfa-glucosidasas aumentaron individualmente 2 veces dicha posibilidad, mientras que las Biguanidas y sulfonilureas no alcanzan la significación estadística en la regresión a normo-gluccemia.

Coincidimos por lo tanto con la demostración de la mayor eficacia ante las Tiazolidinedionas, sin embargo también las Biguanidas alcanzaron significancia estadística. Pero no probamos los otros dos grupos de medicamentos que tomaron en cuenta en el metanálisis.

La mayoría de los trabajos analizados consideran al riesgo relativo como el parámetro a analizar para determinar la efectividad de las intervenciones, y la conversión al estado diabético como desenlace final, también consideran al menos 9 meses de seguimiento y hasta varios años. En nuestro estudio el seguimiento sólo se realizó por 6 meses, debido a la dificultad de mantener a los pacientes en los diferentes tratamientos, y con la finalidad de lograr ante un estudio palpable y abierto a la población, el mejor seguimiento posible.

Al igual que los estudios realizados a nivel internacional, es importante considerar que los tres tratamientos resultaron efectivos en la disminución de valores tanto de glucosa sérica como de hemoglobina glucosilada.

Sin embargo, en términos generales, y a diferencia de los resultados de la mayoría de los estudios mencionados, en cuanto a la mayor efectividad de los grupos con cambio en el estilo de vida, parece ser que en países europeos y en Estados Unidos los resultados con ventaja en relación a la intervención en el estilo de vida para evitar la progresión de prediabetes a diabetes quizás puedan ser aplicables, porque; la cultura, la alimentación, la educación para la salud, y el interés en el ámbito preventivo hacia la población, difieren de la situación de nuestro país.

Por los distintos resultados en los diversos estudios aplicados a diferentes poblaciones, es difícil una unificación de criterios para el manejo de Prediabetes.

CONCLUSIONES

Este estudio confirma la utilidad de las distintas opciones de manejo de prediabetes en la población mexicana; es el primer estudio prospectivo en el primer nivel de atención de pacientes del ISSSTE; con resultados a favor de tres opciones terapéuticas, Pioglitazona 15mg al día más cambios en el estilo de vida, Metformina 850mg al día más cambio en el estilo de vida y cambios en el estilo de vida, que equivale a 150 minutos de caminata continua a la semana y alimentación 5 veces al día por conteo de carbohidratos con base en el sistema Mexicano de Equivalencias.

En México, en el escenario de la vida real, el primer nivel de atención presenta muchas dificultades en la educación preventiva de las enfermedades crónico-degenerativas, carece de iniciativa hacia proyectos y programas de detección de pacientes con prediabetes; el médico presenta obstáculos logísticos (tiempos de 15 minutos por consulta) en la valoración y psicoeducación de un paciente con riesgo de desarrollar diabetes.

La conclusión de este estudio es, que se observó beneficio en los tres grupos de tratamiento en la reducción de las cifras de Hemoglobina y Glucosa sérica basal, el mayor beneficio fue observado en el grupo de Pioglitazona más cambio en el estilo de vida. Al parecer el realizar dos actividades de manera conjunta, cuyo objetivo es disminuir la resistencia a la insulina en los tejidos, genera un efecto sinérgico, que potencializa el efecto deseado.

Finalmente, cualquier intervención que demuestre que se favorece el retardo, o la no aparición de la diabetes mellitus debe de ser considerada prioritaria para su aplicación en el primer nivel de atención, considerando que la mejor atención, tiene que ver con una adecuada comunicación médico paciente, la psicoeducación que se ofrezca y sobre todo el involucro con los pacientes, hacerlos sentir el interés de la parte médica, el empoderamiento de su enfermedad y lo que conlleva su tratamiento para buscar una coparticipación y la importancia del bienestar de la familia; con ello es posible tener un impacto importante a nivel de un problema de salud como es la diabetes mellitus y sus complicaciones, que nos agrava a todos los ámbitos, personal, familiar y cultural.

Mucho se habla de la prevalencia de la Diabetes, sin embargo consideramos que la primera línea de investigación importante, sería saber la epidemiología de la Prediabetes en México, esto nos hablaría, en qué situación nos encontramos, incluso primeramente en el ISSSTE y posteriormente la situación de riesgo se nuestro país, así como saber hacia dónde y cómo enfocar nuestras acciones. Así, dar lugar a otra línea de investigación, para la toma de decisiones en el primer nivel de atención con una visión más amplia sobre el perfil y comportamiento, en pacientes con prediabetes, pudiendo extrapolar nuestro estudio de intervención hacia una cobertura más amplia, y posteriormente abarcar a toda la población mexicana.

También sería importante, evaluar el rubro del apego al cambio en el estilo de vida en pacientes con prediabetes, de esa manera se podrían cubrir los sesgos que pudo tener nuestro estudio, y tener un perfil más completo de cada paciente para poder estandarizar las intervenciones y los manejos.

Quizás la relación costo-beneficio, resultaría a favor de la prevención; promoción, detección, e intervención, cualquiera que esta sea, sin embargo habría que evaluarla, e investigar también, por cuanto tiempo es necesario un manejo terapéutico, o si la terapia medicamentosa se requiriera como puente para reducir cifras y continuar los cambios en el estilo de vida, una vez que los pacientes estén con la adecuada capacitación para continuar su propia coparticipación.

La prediabetes y la diabetes, nos compete a todos los niveles de salud, sin embargo, es el trabajo del primer nivel de atención, actuar con el objetivo de evitar que los pacientes lleguen a requerir la atención de otros niveles, por el progreso y la gravedad que conllevan dichos estados metabólicos, primero, con un enfoque de riesgo, realizando programas para detección, psicoeducación y manejo integral al paciente y a sus familias, que sean multidisciplinarios, y que se dé un seguimiento para realizar un mayor apego y un verdadero impacto para evitar la enfermedad que revela crisis, física, psicológica, familiar económica y social.

Las propuestas para lograrlo son las siguientes:

Que las autoridades de salud, proporcionen la infraestructura, y personal designado a programas de detección de prediabetes; primero con un enfoque de promoción a la prevención es decir, información a través de los medios de comunicación para invitar a la población a acudir a las clínicas de primer nivel de atención: ayudados con herramientas como el cuestionario “Findrisck” el cual nos da una idea de los factores de riesgo para realización de estudios más específicos. También la realización de tomas de glucosa capilar en ayuno, a la población que se sabe “sana” y confirmar o descartar con hemoglobina glucosilada y glucosa sérica en ayuno, el diagnóstico de prediabetes. También es importante, la capacitación al personal de salud para identificar a pacientes Prediabéticos que pudieran acudir a consulta por otros motivos y se encuentre por hallazgo ante una situación de prediabetes. Una vez detectados clasificar los perfiles de pacientes que puedan asociarse a un grupo de intervención, cumpliendo con las características establecidas y considerando los efectos secundarios de los medicamentos; es decir descartar cardiopatías en pacientes en los que se decida usar Pioglitazona, y no administrar Metformina en, mujeres embarazadas , con insuficiencia renal, hepática, cardíaca, desnutrición severa, alcoholismo crónico, deshidratación , con síndromes de malabsorción infecciones graves con glucosa elevada, para evitar el riesgo de producir acidosis láctica o que se encuentren consumiendo anticoagulantes o fibrinolíticos.

Luego, realizar una intervención multidisciplinaria para fomentar el cambio en el estilo de vida, con pláticas por parte de trabajadores sociales, activadores físicos, nutrición, psicología, y Medicina familiar, ya que al final el manejo será integral y con un enfoque familiar para asegurar el apego.

Y posteriormente el programa deberá tener una continuidad a largo plazo para llevar un seguimiento, que finalmente la inversión de tiempo, esfuerzo y recursos económicos se verá reflejado en un verdadero impacto en la relación coste beneficio. Para evitar la progresión a Diabetes y todas las complicaciones.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Nota Descriptiva No.312.OMS; 2012. [Consultado 2014 diciembre]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
2. Coronado-Malagón M, Gómez-Vargas JI, Espinoza-Peralta D, Arce-Salinas A. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte. Gac Med Mex 2009; 145 (4): 29-272.
3. Alarcón G, Masse F, Mazari I. Sistema de Indicadores para Monitorear los Avances de la Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes, (ENPCSOD). . [Consultado 2014 diciembre]. Disponible en: http://imco.org.mx/wp-content/uploads/2015/08/2015-Reporte_completo-OMENT.pdf
4. Jiménez Corona A, Rojas Martínez R, Villalpando S, Barquera S, Aguilar C. (2012) Diabetes Mellitus: la urgente necesidad de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. Consultado 2014 diciembre]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/seminario/M0302.pdf>.
5. Parikh P, Simon EP, Fei K, Looker H, Goytia C, Horowitz CR. Results of a Pilot Diabetes Prevention Intervention in East Harlem, New York City: Project HEED. Am J Public Health. 2010; 100 (Suppl 1):S232-S239.
6. D. Espinoza-Peralta. Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2. 2009. Volumen 145; 4 (269-272).

7. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edición. [Consultado 2012 diciembre]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetes-atlas/5e/Update2012>.
8. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Pública Méx 2013; Vol. 55(sup 2):129-136.
9. Salud en las Américas: Un recurso de información actualizado sobre la situación de salud en la Región. Informe sobre Salud en las Américas 2012 de la Organización Panamericana de la Salud. [Consultado 29 agosto 2015]. Disponible en:
http://www.paho.org/cor/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones&alias=253-novedades-en-salud-en-las-americas&Itemid=222
10. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la Salud de las Américas, Indicadores Básicos 2011. OMS 2011. [Consultado 20 diciembre 2012]. Disponible en:
http://ais.paho.org/chi/brochures/2011/BI_2011_ESP.pdf.
11. American Diabetes Association. Estándares para la atención médica de la diabetes- 2012; 13 (1): 1-7.
12. Rodríguez-Bolaños RA, Reynales-Shigematsu LM, Jiménez-Ruíz JA, Juárez-Márquez SA, Hernández-Ávila M. Costos directos de atención médica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en México: análisis de microcosteo. Rev Panam Salud Pública 2010; 28: 412-420.

13. Villarreal-Ríos E, Salinas-Martínez M, Medina-Jáuregui A, Garza- Elizondo M.E, Núñez-Rocha G, Chuy-Díaz ER. The Cost of Diabetes Mellitus and Its Impact on Health Spending in Mexico. Arch Med Res 2000;31(5):511-514
14. Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico. Base de datos de la OCDE sobre la salud 2012. . [Consultado 2014 diciembre]. Disponible en: <http://www.oecd.org/dataoecd/26/22/48406824.pdf>.
15. Olaiz G, Rojas R, Aguilar C, Rauda J., Viallalpando S. Diabetes Mellitus en adultos Mexicanos, Resultados de la Encuesta Nacional de Salud. Salud Pública Mex.2007;49(2):12-138
16. Iglesias González R, Barutell Rubio L, Artola Menéndez S, Serrano Martín R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. [Consultado 17 noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/ADA.2014.esp.pdf>.
17. Fauci A, Braunwald E. Kasper D. AS editores Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ed. México Mc Graw Gill 2009
18. Perich Amador P, González Suárez RM, Valdés Ramos E, Arranz Calzado MC. Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada. Seguimiento de 18 años. Rev Cubana Endocrinol [serie en internet]. 2002 [citado 15 de Febrero de 2014]; 13(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

19. González Suárez RM, Perich Amador P, Arranz Calzado C. Trastornos metabólicos asociados con la evolución hacia la diabetes mellitus tipo 2 en una población en riesgo. Rev Cubana Endocrinol. 2010; 21:110-25.
20. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de Prediabetes y Diabetes Mellitus Tipo 2 en Adultos en el Primer Nivel de Atención. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, Consejo de Salubridad Nacional- 2008- actualización parcial 21 Marzo 2013. [citado 15 de Febrero de 2014]; Disponible en: www.gob.mx/salud/documentos/guia-de-practica-clinica-gpc
21. Gómez DA, Wachter RN, Aguilar SC. Sistema de Actualización Médica en Diabetes (sam). México; 2008
22. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance38. Issued July 2012 [consultado 20 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>
23. González Salamea C. Actualización en el manejo de Diabetes y prediabetes en APS. 2012 (1-15). [citado 15 de Febrero de 2015]; Disponible en: www.medicinadefamiliares.cl/Trabajos/actualdiabetes.pdf
24. González Chávez A, Lavallo González F, Mancha Moctezuma J, Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular, Obesidad, Dislipidemia, Hipertensión, Prediabetes, Diabetes Mellitus tipo2 y Resistencia a la insulina. Cuarta edición ed. Intersistemas. 2012: (99-112)
25. Álvarez C, Martínez M, Pérez Unanua, Pallardo LF. Agentes insulinosensibilizadores: biguanidas y tiazolidinedionas. Medicine. 1997; 7(64):2991-7.

26. Rosas G, Calles J. Consenso de Prediabetes Documento de Posición de la Asociación Latinoamericana. (ALAD). 2009 Volumen XVI. (146-157).
27. Calderín Bouza R. Peña Monteagudo G, Quesada M.Y, Cabrera Rode E. Metabolic Syndrome and Prediabetes Rev Cubana Endocrinol. 2011; 22(1): 52-57.
28. Mbanya JC, Ben-Nakhi A, Brown J, Bygbjerg I, Chan J. AS. FID - Plan mundial contra la diabetes 2011-2021. [citado 15 de Febrero de 2015]; Disponible en:
<https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/GDP-Spanish.pdf>
29. Knowler WC, Barrett Connor E, Fowler S, Hamman RF. Lachin J, Walker EA, et al. Reduction in the Incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin diabetes prevention program research group (DPP). N Engl J Med. 2002; 346 (6): 393-403.
30. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Contry, 2002-2012. Geneva, WHO, 2014. [citado 15 de Febrero de 2015]; Disponible en:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
31. Casanueva E, Pérez A, Kaufer M. Nutriología Médica. Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana. México D.F, 2001. P.824.
32. Kaufwer- Horwitz M. Pérez Lizaur AB, Palacios González B, Castro Becerra AL. Sistema Mexicano de alimentos equivalentes. . [citado 15 de mayo 2015]; Disponible en:
api.ning.com/files/.../SistemaMexicanodeAlimentosEquivalentes.pdf.

33. Landa Galván H, Serralde Zuñiga AE nuevos aspectos en el manejo nutricional del paciente con SM. en González Chávez A. Lavallo González F, Ríos González JJ Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular, 4a Edición . México, d.f. Intersistemas. 2012, p 251-266.
34. American Diabetes Association. Standards of medical care 2008. Diabetes Care 2008; 31 (suppl 1):S12-S54.
35. Nathan D. The Diabetes control and complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years; Overview. Diabetes Care. 2014; 37: 9-16
36. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Blackwell Science Ltd Br. J Clin Pharmacol, 1999: 48, 643-648
37. Roson M. Atención nutricional del paciente con Dbt1. Conteo de Hidratos de carbono. Fundación escuela para la formación y Actualización en diabetes y nutrición 2000. [Consultado 2014 diciembre]. Disponible en: http://www.fuedin.org/Eprocad/Eprocad/Modulo_Marzo_05/Abril/atencion_07.html.
38. Pérez Lizaur AB, Palacios B. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. (3ª Ed.) Fomento de Nutrición y Salud. México: Ogali. 2008.
39. Aguilar Salinas CA. SAM. Diabetes. Sistema de actualización Médica en Diabetes "fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina". México: Inter- sistemas; 2008.

40. OMS. Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. .
[citado 15 de mayo 2015]; Disponible en:
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/>
41. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23; 368(9541):1096-105.
42. Chiasson JL¹, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care*. 1998 Oct; 21(10):1720-5.
43. Hernández Yero A, Torres Herrera O, Carrasco Martínez B, Nasiff Hadad A, Castelo Elías-Calles L, Pérez Pérez L et al. Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Rev Cubana Endocrinol [Internet]*. 2011 Abr [citado 2016 Jul 05] ; 22(1): 36-45. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532011000100008&lng=es.
44. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijav V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): the Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006; 49(2):289-97.

45. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR, Australian Diabetes Society, Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *Med J Aust.* 2007; 186(9):461-5.
46. Garber J, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia -When Do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008; 14(7):933-46.
47. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care.* 2006; 29(Suppl. 1):S4-42.
48. Carretero Colmer M. Pioglitazona. Monoterapia oral el pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, *Actualidad Científica.* [citado 2016 Jul 05]; 22(1): 36-45. Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo
49. Dawes D, Ashe M, Campbell K, Cave D, Elley CR, Kaczorowski J, et al. Preventing diabetes in primary care: a feasibility cluster randomized trial. *Can J Diabetes.* 2015 Apr; 39(2):111-6.
50. Smith-Marsh D. Pharmacological strategies for preventing type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance. *Drugs Today (Barc).* 2013 Aug; 49(8):499-507.
51. Dunkley AJ, Bodicoat DH, Greaves CJ, Russell C, Yates T, Davies MJ, et al. Diabetes prevention in the real world: effectiveness of pragmatic lifestyle interventions for the prevention of type2 diabetes and of the impact of

adherence to guideline recommendations: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014; 37:922---33.

52. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Dela-hanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2102-7.

53. Ralph A. DeFronzo, M.D., Devjit Tripathy, M.D., Ph.D., Dawn. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: pag.1104-111

54.. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8