



Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Evidencia actual respecto a la eficacia de diferentes terapéuticas para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2. Revisión bibliográfica

Trabajo de revisión previo a la
obtención del título de Médico


Autores:

Marco David Macas Sarmiento

David Mateo Jácome Morejón

Director:

Marco Ribelino Ojeda Orellana

ORCID:  0000-0001-8473-6442

Cuenca, Ecuador

2024-06-04

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible que constituye un problema de salud mundial. Es el resultado de una completa interacción entre factores genéticos, fisiológicos, conductuales y ambientales. Para el diagnóstico es necesario ciertos criterios de laboratorio, no obstante, existe un grupo de personas cuyos niveles de glicemia se encuentran por debajo de este corte y que permanecen en un grupo de riesgo denominado prediabetes. El objetivo es presentar evidencia sobre la eficacia de las diferentes terapéuticas para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2. Se realizó una revisión bibliográfica en base a una búsqueda de artículos indexados a PubMed mediante una ecuación elaborada usando la estrategia PICO y términos MeSH. Fueron incluidos artículos de los últimos 5 años y en inglés o español. Se excluyó artículos retractados y los realizados en niños, adolescentes y embarazadas. De total de 86 artículos obtenidos, se utilizaron 35 y fueron descartados 51. La evidencia respalda que las modificaciones en el estilo de vida son la piedra angular en la prevención de diabetes mellitus tipo II. La dieta y ejercicio lograron una reducción significativa de la incidencia de diabetes en personas con prediabetes. El uso de fármacos, sobre todo metformina, también han mostrado cierto grado de beneficio en combinación con modificaciones del estilo, pero no fue superior. Sin embargo, aún son necesario más estudios que presenten información de un seguimiento a largo plazo y la viabilidad de su aplicación.

Palabras clave del autor: prediabetes, dieta, ejercicio, pérdida de peso, terapia farmacológica



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease that is a global health problem. It is the result of a complex interaction between genetic, physiological, behavioral, and environmental factors. The diagnosis requires certain laboratory criteria; however, there is a group of people whose blood glucose levels are lower than those of diabetes and who remain in a risk group called pre-diabetes. The aim is to provide evidence on the effectiveness of different therapies in preventing the progression of prediabetes to type 2 diabetes mellitus. A literature review was conducted based on a search of articles indexed in PubMed using an equation developed using the PICO strategy and MeSH terms. Articles published in the last 5 years and written in English or Spanish were included. Retracted articles and articles on children, adolescents and pregnant women were excluded. Of the 86 articles obtained, 35 were used and 51 were discarded. There is evidence that lifestyle modification is the cornerstone in the prevention of type 2 diabetes mellitus. Diet and exercise significantly reduced the incidence of diabetes in people with pre-diabetes. Medication, especially metformin, has also shown some benefit in combination with lifestyle changes, but not superiority. However, more trials are needed to provide information on long-term follow-up and the feasibility of their use.

Author keywords: prediabetes, diet, exercise, weight loss, drug therapy



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	9
Introducción	9
Planteamiento del problema.....	10
Justificación	12
Capítulo II	13
Fundamento teórico.....	13
Definición	13
Epidemiología	14
Fisiopatología de la prediabetes.....	14
Factores de riesgo	16
Complicaciones.....	16
Manejo del paciente con prediabetes.....	17
Modificaciones del estilo de vida	17
Terapia farmacológica	21
Terapia combinada	25
Capítulo III	26
Objetivos	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
Capítulo IV	27
Diseño metodológico	27
Diseño del estudio	27
Método, técnicas e instrumentos para la recolección de la información	27
Calidad de la información	27
Fuentes de información y gestor bibliográfico.....	28
Criterios de inclusión y exclusión	28
Procedimientos	28

Aspectos éticos	29
Recursos	29
Capítulo V	30
Resultados	30
Diagrama de búsqueda y selección	30
Modificaciones del estilo de vida.....	34
Terapia farmacológica	39
Capítulo VI.....	43
Discusión	43
Capítulo VII.....	45
Conclusiones	45
Recomendaciones	46
Referencias	47
Anexos.....	54
Anexo A	54

Índice de tablas

Tabla 1. Valores de referencia de glucosa según diferentes pruebas	13
Tabla 2. Pruebas y valores de laboratorio en rango de prediabetes según diferentes organizaciones	14
Tabla 3. Modelo PICO para la ecuación de búsqueda	27
Tabla 4. Principales estudios para la prevención de diabetes mellitus tipo II	33

Agradecimiento

A nuestros familiares y amigos por su apoyo incondicional a lo largo de este recorrido. Sus palabras de apoyo y sabiduría han tenido una influencia admirable en las personas en quienes nos hemos convertido.

A nuestro tutor de trabajo de titulación, Doctor Marco Ribelino Ojeda Orellana, por su tutela y aporte durante este proceso. Su valioso conocimiento ha sido fundamental durante el desarrollo de la presente investigación.

A nuestros profesores por su dedicación durante nuestra formación académica. Más allá de las diferentes cátedras, su pensamiento crítico y consejos han hecho de este aprendizaje una experiencia íntegra y enriquecedora.

Finalmente, a la Universidad de Cuenca, a la Facultad de Ciencias Médicas y a todo el personal que trabaja día a día en la formación de los que buscamos comprender, de manera diferente, quienes somos, de dónde venimos y a dónde vamos.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mis padres: A Pablo, de quien he aprendido las virtudes de la constancia y perseverancia, por su capacidad para ver la grandeza en cualquier persona. A Paulina, que me ha enseñado el valor del esfuerzo y responsabilidad, por su voluntad y determinación férrea ante cualquier circunstancia.

A mis hermanos Pablo, Justin y Jesús, compañeros de grandes aventuras, maestros de maravillosas enseñanzas y fuentes de inspiración en cada uno de mis días.

A Inés Etelvina Brito, una mujer virtuosa y con una dulzura angelical, cuyo esfuerzo y dedicación son un ejemplo digno de una vida bien vivida. A María Celestina Morejón, por resguardarme desde mi infancia hasta la época actual.

A Marco, mi compañero de titulación, por su amistad y apoyo incondicional a lo largo de estos años.

Finalmente, dedico este trabajo a todas las personas que estén dispuestas a utilizar sus dones y talentos para hacer de este mundo un lugar mejor.

David Mateo Jácome Morejón

Capítulo I

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles son patologías que se caracterizan por no ser contagiosas, tener larga evolución y un progreso lento, como lo son las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes mellitus.^{1,2} Constituyen un problema de salud mundial que afecta predominantemente a los países de ingresos económicos bajos y medios.³

Muchas de estas enfermedades son el resultado de la interacción de factores genéticos, fisiológicos, conductuales y ambientales.² Existen factores de riesgo que aumentan las probabilidades desarrollar alguna de estas enfermedades, entre estos se encuentran el consumo de tabaco, abuso de alcohol, dieta poco saludable y falta de ejercicio físico.^{4,5}

La diabetes mellitus hace referencia a un grupo de enfermedades metabólicas cuya manifestación cardinal es la hiperglicemia. Encontramos en este grupo a la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la cual representa el 90 al 95% de todas las diabetes y se caracteriza por resistencia periférica a la insulina con una pérdida progresiva de la función de las células beta del páncreas.⁶

Para el diagnóstico de DMT2 se requiere tanto la presentación clínica como los valores de laboratorio, en donde es necesario sobrepasar un punto de corte a fin de obtener el diagnóstico. Existe un grupo de personas con un metabolismo anormal de los carbohidratos con niveles de glucosa que no alcanzan los criterios para diabetes, en el cual se utiliza el término “prediabetes”.⁶

Este grupo pertenece a un estado de transición y de riesgo entre la normalidad y el diagnóstico definitivo de diabetes, es decir, representa un riesgo elevado para desarrollar la enfermedad.⁷ Las implicaciones clínicas del diagnóstico temprano se ven reflejadas en la prevención de complicaciones tardías de la diabetes.^{8,9}

Actualmente, la intervención en el estilo de vida que modifica los factores de riesgo es la primera línea de tratamiento de prediabetes. Algunas personas tienen problemas al seguir adecuadamente las modificaciones de estilo de vida u obtener resultados favorables siguiendo únicamente esta medida.⁸ Por ello en algunos casos específicos y bajo un adecuado criterio médico se utilizan fármacos antidiabéticos que han mostrado un efecto variable sobre la enfermedad.^{10,11}

Planteamiento del problema

La diabetes mellitus tipo II es una enfermedad crónica no transmisible con elevada prevalencia a nivel mundial. Durante el año 2014 la prevalencia en mayores de 18 años fue del 8.5%, y causó 1.5 millones de defunciones en el año 2019, estas han aumentado un 3% en las últimas dos décadas, y en países de bajos a medianos ingresos este aumento fue de aproximadamente 13%.¹²

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) la prevalencia de diabetes mellitus en Ecuador fue de aproximadamente 526.700 personas en el 2021, lo que representó una mortalidad de 3.970 y un gasto total en salud de 1 201.2 millones de dólares para el Estado, en el mismo año.¹³

La prediabetes, entendida como una fase entre la normo glicemia y la alteración de la glicemia sostenida (diabetes) también alcanza niveles altos de prevalencia para ser considerada un problema de salud pública. A nivel global la prevalencia de prediabetes, estimada mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, alcanza valores de 7.5% en hombres y mujeres. En Estados Unidos, el estudio NHANES ha reportado una prevalencia del 4.3%.¹⁴ Sin embargo, se deben tener en cuenta los criterios que fueron considerados al estimar la prevalencia en cada estudio para poder realizar la comparativa.¹⁴

El problema adquiere aún mayor importancia al conocer que el 25% de los pacientes con prediabetes progresarán a diabetes dentro de 3-5 años, y que hasta el 70% de los pacientes con prediabetes desarrollarán diabetes en algún punto de su vida.¹⁵

Existen numerosos estudios que han demostrado la utilidad de la modificación en los estilos de vida y la promoción de la pérdida de peso como manejo de la prediabetes. Además, se ha visto que existen casos específicos en los que se pueden utilizar fármacos antidiabéticos para controlar los niveles de glucosa.¹⁶

Un metaanálisis realizado Glechner et al¹⁷, manifestó que las personas con prediabetes en quienes se realizaron intervenciones en el estilo de vida tuvieron un riesgo 54% menor de progresión a diabetes que el grupo placebo, el cual recibió un asesoramiento general en cuanto a cambios en el estilo de vida.

En varios estudios clínicos han demostrado que las intervenciones en los estilos de vida (dieta y ejercicio físico) durante un periodo de 3-6 años pueden reducir la incidencia de diabetes entre el 28-58% comparado con grupos placebo o de mínima intervención. Además, estos beneficios perduran durante varios años en caso de suspender la intervención activa, lo que se ha denominado “memoria metabólica”.¹⁴

En un estudio realizado por Tao et al¹⁸, se estudió el efecto del tratamiento farmacológico en pacientes que recibieron orientación sobre dieta y ejercicio. En donde se obtuvo una tasa general de remisión de la prediabetes de un 50,7% después de 12 semanas de tratamiento farmacológico. Las tasas de remisión fueron del 32% en el tratamiento con metformina, del 56% en el tratamiento con exenatida y de un 64% con una combinación de ambos.

En una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Sheng¹⁹ et al. se determinó que las modificaciones del estilo de vida y el uso de fármacos antidiabéticos reduce el riesgo de progresión de la prediabetes. Por tanto, planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la evidencia actual respecto a la eficacia de diferentes terapéuticas para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2?

Justificación

La presente revisión bibliográfica tiene en cuenta las “Prioridades de investigación en salud 2013-2017” del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dentro de las áreas de investigación definidas pertenece al área de “Endocrinas”, sigue la línea de “Diabetes” con la sublínea de “Intervenciones de reducción de riesgo”. Además, dentro de la “Caracterización de líneas de investigación de la Universidad de Cuenca” del 2013-2017, pertenece a la tercer área de conocimiento principal de Ciencias Médicas y de la salud, y al área de conocimiento secundario “Otras ciencias de la medicina”.

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a gran parte de la población, sobre todo a personas adultas y adultas mayores. El estado de hiperglicemia sostenida está relacionado con complicaciones micro y macrovasculares, que afectan a la calidad de vida a largo plazo, y que puede ser modificado en pacientes con prediabetes.

Al determinar la eficacia de las diferentes terapéuticas se brindan herramientas para el manejo de los pacientes con anomalías en el metabolismo de la glucosa que aún no cumplen criterios de diabetes mellitus y evitar las complicaciones.

Los beneficiarios de la presente investigación son los pacientes con prediabetes, quienes podrán recibir un manejo óptimo basado en evidencias; el personal médico, que tendrá acceso a una recopilación de información actualizada sobre la eficacia de diferentes terapéuticas en los pacientes con prediabetes, y el Sistema de Salud que a través de un enfoque en prevención primaria podrá reducir la morbilidad y el costo del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, así como de sus complicaciones.

Por lo tanto, esta revisión bibliográfica aporta al ámbito social, académico y científico, estableciendo precedentes para futuras investigaciones y nuevas estrategias de manejo terapéutico, la misma que será publicada en el repositorio institucional de la Universidad de Cuenca.

Capítulo II

Fundamento teórico

Definición

La prediabetes es también conocida como riesgo aumentado de diabetes o hiperglicemia intermedia por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud, respectivamente. Dicho término es utilizado para personas con una homeostasis anormal de la glucosa, producto de una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, cuyo nivel en sangre se encuentra por encima de los valores normales y por debajo de los valores requeridos para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).^{6,8}

Para la detección de prediabetes resulta pertinente utilizar la glucosa plasmática en ayunas (FPG), glucosa plasmática a las 2 horas de sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa (2-h-PG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c).^{20,21}

Valores de referencia			
	Normal	Prediabetes	Diabetes mellitus
FPG	< 100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
2-h-PG	< 140 mg/dL	140 - 199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
HbA1c	< 5.7 %	5.7 - 6.4 %	≥ 6.5 %

Tabla 1. Valores de referencia de glucosa según diferentes pruebas

Cuando el valor de FPG se encuentra en rangos de prediabetes se utiliza el término alteración de la glucosa en ayuno o impaired fasting glucose (IFG), lo que refleja un exceso en la producción de glucosa por el hígado, mientras que cuando el valor de 2-h-PG se encuentra en rangos de prediabetes se utiliza el término alteración de la tolerancia a la glucosa o impaired glucose tolerance (IGT), que expresa una resistencia primaria del musculo a la insulina.

Existe discrepancia entre algunas asociaciones médicas en cuantos a los puntos de corte. Para la OMS el límite inferior a partir del cual se considera alteración de la glucosa en ayuno (IFG) es 110 mg/dL, sin embargo, la ADA propone 100 mg/dL como su límite inferior.^{6,14} Así mismo, el comité de Expertos de las Guías de Práctica Clínica (CPG) de Canadá toma en cuenta el límite inferior para prediabetes como 6.0 % en la HbA1c, mientras que para la ADA y la OMS es de 5.7 %.^{8,22}

Pruebas	ADA	OMS	IEC
FPG	100 – 125 mg/dL	110 – 125 mg/dL	NA
2-h-PG	140 – 199 mg/dL	140 – 199 mg/dL	NA
HbA1C	5.7 – 6.4%	NA	6.0 – 6.4%

Tabla 2. Pruebas y valores de laboratorio en rango de prediabetes según diferentes organizaciones

Epidemiología

En un estudio realizado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el año 2019, se estimó que existe una prevalencia del 7.5% de personas con intolerancia a la glucosa, de los cuales cerca de la mitad (48.1%) tienen menos de 50 años, y el 72.2% viven en países de ingresos económicos bajos a medios.¹⁴ Además, en Ecuador se determinó una prevalencia de aproximadamente 1 208 y 1 255 millones de personas con Intolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayuno, respectivamente.¹³

Según datos presentados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, 1 de cada 3 adultos se encuentra en estado de prediabetes y cerca del 90% desconoce de esto.¹⁶ Sin embargo, la prevalencia en una misma población varía según la organización que llevó a cabo el estudio y los criterios utilizados para el diagnóstico de prediabetes. De esta manera se reportan prevalencias tan bajas (2.5%), cuando se considera el cumplimiento de los tres criterios de diagnóstico (HbA1C, FPG y 2hBG), y prevalencias altas (51.3%) cuando se utiliza uno cualquiera de los tres criterios.¹⁴

Fisiopatología de la prediabetes

En las personas con riesgo de progresión a diabetes, la primera alteración metabólica en aparecer es la resistencia a la insulina de tejidos periféricos. Para mantener la normoglucemia aumenta la secreción de insulina, siendo así la hiperinsulinemia un indicador de existencia de resistencia a la insulina. Cuando la secreción aumentada de insulina no es suficiente para compensar la resistencia de los tejidos aparecen las alteraciones de la homeostasis de la glucosa en los exámenes de laboratorio.²³

La glucosa es un monosacárido producto de la degradación de biomoléculas como los carbohidratos, lípidos y proteínas; y sirve como el principal combustible metabólico en los mamíferos al permitir la obtención de ATP. Esto sucede a través de una sucesión de oxidaciones de las moléculas obtenidas en los alimentos en distintas etapas de degradación

de los glúcidos como la glucólisis, descarboxilación oxidativa, ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa. En este proceso intervienen reacciones de oxidación y reducción para lo cual es necesaria la coenzima nicotinamida adenina dinucleótico (NAD), cuya forma reducida se representa como NADH y su forma oxidada como NAD⁺.²⁴

La homeostasis de la glucosa es un proceso hormonalmente regulado, en el que se mantiene un equilibrio entre las fuentes de glucosa y su eliminación de la sangre, los defectos en dicha homeostasis se conocen como hipoglicemia e hiperglicemia.²⁵

La hiperglicemia se refiere a un aumento de los niveles de glucosa en sangre, lo que provoca toxicidad a diferentes niveles (biomoléculas, orgánulos y células). Este defecto puede inducir un desequilibrio entre NADH Y NAD⁺, predisponiendo a una acumulación de la forma reducida, lo que lleva a una situación conocida como estrés reductor. Debido a este aumento en el flujo de NADH, la cadena transportadora de electrones incrementará su oxidación y al mismo tiempo la producción de superóxido, que es el precursor de las especies reactivas de oxígeno y que terminará provocando estrés oxidativo.²⁶

Tanto el alto nivel de NADH como el estrés oxidativo inhibirán la actividad de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, lo que disminuye el metabolismo de la glucosa a través del ciclo de Krebs. Siendo así, los productos intermedios se eliminarán por diferentes vías alternas, estas son: vías de los polioles, hexosamina, proteína quinasa C (PKC), autooxidación del gliceraldehído y los productos finales de glicosilación avanzada (AGE).^{25,26}

El estado de hiperglicemia que se desarrolla por la exposición a factores de riesgo produce una mayor liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas. La insulina es la hormona encargada de abrir los canales a través de los que la glucosa entrará a las células. La exposición durante largos periodos de tiempo a insulina disminuye la capacidad de respuesta de los receptores de insulina, por lo que su función disminuye y como consecuencia se elevan los niveles de glucosa en sangre.¹⁶

El aumento en la concentración de glucosa estimula una mayor liberación de insulina que perpetúa el ciclo de resistencia a la insulina por parte de los canales de glucosa, y que si no se trata progresará hacia diabetes mellitus.

Una forma de evaluar la resistencia a la insulina y la función de las células beta del páncreas es el modelo de evaluación de la homeostasis o Homeostasis Model Assesment (HOMA) es un método que permite evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR), la función de las células beta del páncreas (HOMA-B) y la sensibilidad a la insulina.²⁷

Factores de riesgo

La hiperglicemia puede ser causada por la reducción de la secreción de insulina, la disminución de la utilización de glucosa y un aumento en la producción de glucosa. Existen factores que aumentan el riesgo de progresar a prediabetes a diabetes mellitus y que deben ser considerados al momento del manejo de los pacientes.^{16,28}

- Sobrepeso u obesidad (IMC > 25kg/m²)
- Historia familiar de diabetes
- Antecedente de diabetes gestacional
- Etnias con alto riesgo (Nativos americanos, hispanos, asiáticos americanos, isleños del Pacífico o afroamericanos)
- Hipertensión arterial (>140/90 mmHg o en terapia)
- Sedentarismo
- Colesterol HDL <35 mg/dL + Triglicéridos > 250mg/dL
- Síndrome de ovario poliquístico

En un estudio realizado en americanos mexicanos se encontró que los hombres jóvenes y de edad media que presentaban valores elevados de triglicéridos, obesidad, bajos niveles de HDL, hipertensión arterial, educación limitada y un historial familiar de diabetes presentaban mayor riesgo de desarrollar prediabetes.²⁹ Estos resultados son similares a los presentados por Greiner et. al³⁰, en un metaanálisis realizado en Alemania, donde describe como factores de riesgo el ser hombre, mayor de edad, vivir en áreas urbanas, obesidad, circunferencia abdominal elevada, hipertensión arterial y antecedentes familiares de diabetes.

Complicaciones

Un estado de hiperglicemia sostenido en el tiempo por un periodo muy prolongado, conocido como hiperglicemia crónica puede provocar complicaciones micro y/o macrovasculares que aumentan la mortalidad y la morbilidad de las personas que las padecen. Entre las complicaciones microvasculares se encuentran la nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética; las complicaciones macrovasculares hacen referencia a riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre las que se encuentran la enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular.^{28,31}

Es importante mencionar que la alteración al lecho vascular provocada por el estado de hiperglicemia crónica no solo afecta a la retina, riñón y nervios periféricos, sino que se presenta de manera ubicua en todo el organismo, provocando alteraciones histopatológicas en otros órganos como los pulmones. Además, se ha sugerido que la hiperglicemia,

resistencia a la insulina e hiperinsulinemia crónica son factores de riesgo para cáncer y la progresión tumoral a través de diferentes vías que aún no se conocen completamente.^{28,32}

Manejo del paciente con prediabetes

La piedra angular para manejo de pacientes con prediabetes son los cambios en el estilo de vida, es decir, dieta, ejercicio y reducción del peso corporal, en caso de sobrepeso u obesidad.¹⁶

En algunos casos, en donde no sea posible obtener los resultados esperados con las medidas de cambios en los estilos de vida o en aquellos con riesgo elevado de desarrollar diabetes puede considerarse la terapia farmacológica a fin de evitar su progresión.⁸ Por tanto, la intervención en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico, se consideran la primera y segunda línea de tratamiento, respectivamente.^{8,16}

Una vez realizado el diagnóstico de prediabetes es necesario realizar controles de progresión hacia diabetes cada 1 a 2 años, y si los controles son negativos se deberían volver a repetir cada 3 años.¹⁶

Modificaciones del estilo de vida

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que se puede evitar la progresión de la prediabetes con ejercicio físico y cambios en la forma de alimentarse de las personas. Siguiendo estas medidas por un periodo de 3 a 6 años, se redujo la incidencia de diabetes hasta el 58%.^{8,14,33} Y este efecto beneficioso puede persistir por algunos años, incluso cuando se interrumpen estas medidas.¹⁴

Un metaanálisis realizado por Sheng et al, se plantean las modificaciones en el estilo de vida como estrategias prometedoras a largo plazo y que incluyen tres aspectos fundamentales: nutrición, ejercicio y pérdida de peso. Los cuales contribuyen a la salud mediante una disminución en la presión arterial, FPG, 2-h-PG, colesterol total y diferentes medidas antropométricas (índice de masa corporal, circunferencia de cintura y de cadera).¹⁹

Luego de obtener los resultados del Programa de Prevención de Diabetes (DPP) se recomienda lograr una pérdida del 7% del peso corporal y la realización de ejercicio físico de intensidad moderada, como caminar con paso ligero, durante 150 minutos cada semana para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la grasa abdominal.⁸

Los patrones de alimentación es una variable con gran efecto en el desarrollo de diabetes mellitus. Se recomiendan dietas mediterráneas, bajas en calorías y grasas, que a su vez

también contribuyen a la pérdida de peso,⁸ actuando de manera sinérgica con el ejercicio físico.

Existe evidencia que sustenta y recomienda la asesoría para eliminar el hábito tabáquico, como una medida para reducir el riesgo de diabetes, y también para prevenir complicaciones cuando ya se han desarrollado.³⁴ Sin embargo, se debe tener en cuenta que en los años posteriores al cese de este hábito el riesgo puede aumentar transitoriamente, por lo que se debe realizar seguimiento activo.⁸

En pacientes, sin morbilidad de otro tipo, que presentan sintomatología de complicaciones por hiperglicemia, pueden ser manejados con las intervenciones en los estilos de vida como primera línea, y en caso de no obtener los resultados esperados se puede considerar la utilización de una segunda línea terapéutica.⁸

Intervenciones dietéticas

1. Dieta baja en calorías

Esta dieta consiste en un consumo energético diario entre 415 – 1700 kcal, siendo preferible una ingesta alrededor de 810 kcal/día, debido a que valores inferiores pueden incrementar la pérdida de masa magra. Con esto se ha demostrado una disminución de la glicemia y consecuentemente de la resistencia a la insulina. Además, de una disminución en el peso y circunferencia de cintura.^{35,36}

En la mayoría de los casos, se recomienda una reducción moderada en la ingesta calórica (\geq 500 kcal/día), sin embargo, ante pacientes que no consiguen una reducción del peso a pesar de estrategias bien estructuradas, se recomienda una dieta muy baja en calorías ($<$ 800 kcal/día), mantenida por periodos inferiores a 3 meses y con una reintroducción paulatina de alimentos.³⁷

Existe una manera de limitar la ingesta calórica en determinados momentos o días de la semana, conocida como ayuno intermitente. Las formas incluyen un ayuno en días alternos, ayuno restringido en el tiempo, en el que la persona come durante 8 horas y ayuna 16 horas al día y el ayuno periódico en el que se ayuna un día completo una o dos veces por semana. Sin embargo, existe discrepancia sobre sus beneficios y efectos adverso, por lo que este patrón dietético debe ser manejado con precaución.³⁶

Dieta baja en carbohidratos: es una dieta que se cumple cuando menos del 30% de la energía total en el día proviene de carbohidratos. Se ha estudiado que los islotes humanos expuestos a altas concentraciones de glucosa de manera crónica muestran una biosíntesis de insulina reducida debido al agotamiento de las células beta del páncreas, proceso al que se conoce como glucotoxicidad.³⁶

La dieta cetogénica baja en carbohidratos consiste en una intensa privación de carbohidratos que produce disminución de las reservas de glucógeno, menor secreción de insulina y aumento de la lipólisis que termina con la formación de cuerpos cetónicos que serán utilizados como energía. A pesar de esto los niveles de cuerpos cetónico, glucosa y pH se mantiene en un rango normal por debajo del encontrado en la cetoacidosis diabética.³⁸

Dieta baja en grasas: uno de los principales consejos dietéticos que son comunes en los principales estudios es reducir la ingesta de grasa, esta dieta se cumple cuando menos del 30% de la energía total en el día proviene de las grasas, lo que ha mostrado beneficios en la sensibilidad a la insulina y protección de las células beta.³⁶

2. Dieta con bajo índice glicémico

El índice glicémico (IG) es una medida que permite categorizar a los alimentos que contienen carbohidratos según su velocidad para incrementar los valores de glucosa en sangre, siendo los hidratos de carbono simples, en comparación con los hidratos de carbono complejos, los que provocan un aumento más rápido de la glicemia. Se considera un IG alto cuando es mayor o igual a 70, intermedio cuando está entre 56-69 y bajo cuando está entre 0-55.³⁹

3. Patrones dietéticos

Dieta mediterránea: es un patrón alimenticio que se caracteriza por el consumo de alimentos frescos, principalmente vegetales, legumbres, frutas, cereales integrales sin procesar, frutos secos, nueces y semillas y aceite de oliva extra virgen como principal fuente de grasas; un consumo moderado de mariscos, aves, queso y yogur sin procesar; y un bajo consumo de carnes y dulces. Además, suele conocerse como estilo de vida mediterráneo ya que incluye recomendaciones como actividad física regular, socializar y compartir el tiempo de comida con otras personas.^{37,38,40}

Además, existe un tipo de dieta mediterránea baja en carbohidratos que, además de los beneficios de la dieta mediterránea tradicional, tiene resultados superiores sobre los niveles en sangre de LDLc y HDLc.³⁷

Dieta DASH: se caracteriza por un aumento en el consumo de frutas, verduras, leche desnatada, cereales integrales, frutos secos, pescado y aves; y un menor consumo de sodio, azúcar, grasas saturadas y carnes rojas.³⁷

Dieta vegetariana: es aquella que se basa principalmente en el consumo de productos de origen vegetal, que generalmente incluye vegetales, frutas, granos, frijoles y nueces. Existen varios tipos, que incluyen una dieta lacto-ovo vegetariana, lacto vegetariana, ovo vegetariana y vegana.³⁷

Actividad física

La OMS define la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiera gasto de energía. El ejercicio hace referencia a una subcategoría de la actividad física que es planificada, estructurada y con un objetivo establecido.⁴¹

La actividad física aeróbica es cualquier actividad que utilice los grandes grupos musculares del cuerpo, sea de naturaleza rítmica y pueda mantenerse por un periodo sostenido de tiempo, por ejemplo, caminar, trotar, correr, salto de cuerda, nadar, ciclismo. Mientras que una actividad física anaeróbica consiste en una actividad física intensa de corta duración que utiliza energía de los músculos, independientemente de la cantidad de oxígeno inhalado, por ejemplo, carreras de velocidad o levantamiento de pesas.^{41,42}

El equivalente metabólico de una tarea o metabolic equivalent of task (MET) es una medida de intensidad de las actividades físicas, cada MET es equivalente a la cantidad de energía que gasta un individuo en reposo. Así, una actividad física ligera tiene entre 1.5 – 3 METs, es decir, que esa actividad física tiene un costo energético de 1.5 a 3 veces de lo que esa persona gasta en reposo. Una actividad física moderada, tiene 3-6 METs y una actividad física vigorosa tiene más de 6 METs.⁴¹

Las recomendaciones de actividad física de la OMS para los adultos (18-64 años) y adultos mayores (≥ 65 años) son de al menos 150 – 300 minutos de actividad física aeróbica moderada o al menos 75 – 150 minutos de actividad física aeróbica vigorosa o una combinación equivalente de estas actividades durante la semana.⁴¹

El movimiento mecánico del cuerpo humano requiere de un combustible conocido como trifosfato de adenosina (ATP), el cual se obtiene mediante complejos procesos de oxidación, de carbohidratos, lípidos y proteínas, es así como, para realizar una actividad física, es necesaria una fuente de energía altamente disponible.

La grasa del cuerpo humano se almacena como triglicéridos y se distribuye entre el tejido subcutáneo, el tejido adiposo visceral y, una cantidad menor en el músculo, en forma de gotas de lípidos a los que se conoce como lípidos intramiocelulares o (IMCL - intramyocellular lipid) y lípidos extramiocelulares (EMCL - extramyocellular lipid). Durante el ejercicio aeróbico, los IMCL son utilizados como sustratos energéticos, por lo que se agotan, sus niveles se reponen a las 24 horas y se hipercompensan entre 30 a 72 horas después.⁴³

Pérdida de peso

El sobrepeso y la obesidad son reconocidas como la mayor epidemia del siglo XXI. Comúnmente, se utiliza el índice de masa corporal (IMC) para su estadificación. Se considera sobrepeso a un IMC entre 25 y 29.9 kg/m² y obesidad a un IMC superior a 30 kg/m². Estas condiciones están asociadas a una gran cantidad de enfermedades crónicas, tal es el caso de los estados de hiperglicemia que perduran en el tiempo.⁴⁴

Alrededor de un 80% de personas con diabetes son obesas, el estudio NHANES indicó que de los pacientes diagnosticados con prediabetes 20% tienen peso normal, 31 % tienen sobrepeso y 50% tienen obesidad. Por tanto, esta condición, especialmente la obesidad abdominal, representa uno de los principales factores de riesgo de progresión de prediabetes a diabetes. Por esto, la obesidad junto con un estilo de vida sedentario contribuye al incremento de la resistencia a la insulina y el estrés pancreático funcional.^{23,37,45}

Existen tres formas en las que una persona puede perder peso desde un punto de vista terapéutico. La primera es regulando los niveles de calorías que se ganan con la dieta, y que se pierden con el ejercicio a lo largo del día. La segunda forma es mediante el uso de fármacos, que por distintos mecanismos directos o indirectos reducen un porcentaje del peso de quien los consume. La tercera manera es mediante la cirugía bariátrica o metabólica, la cual se encuentra fuera del alcance de esta revisión.^{44,46,47}

Una modificación en las conductas alimentarias con una menor ingesta calórica, ejercicio físico y apoyo psicológico resultan ser las medidas más importantes para obtener una pérdida de peso gradual y mantenerla en el tiempo.³⁷

Terapia farmacológica

Se han estudiado numerosos fármacos por su eficacia para prevenir o retrasar el inicio de la diabetes mellitus tipo 2. Muchos de estos fármacos se encuentran dentro del grupo de antidiabéticos orales, subclasificados de acuerdo con su mecanismo de acción. Sin embargo,

también existe evidencia de otros fármacos que actúan para controlar la obesidad de los pacientes como orlistat, lorcaserina y fentermina/topiramato.^{48,49}

Si bien la evidencia ha demostrado la superioridad de las intervenciones en el estilo de vida de alta intensidad sobre el manejo farmacológico de pacientes, está claro que existen pacientes que pueden beneficiarse de una intervención farmacológica. La ADA recomienda la terapia farmacológica para el tratamiento de pacientes con prediabetes que tengan una o más de las siguientes condiciones:^{45,47,50}

- Índice de masa corporal superior a 35 kg/m²
- Edad menor a 60 años
- Antecedente de diabetes gestacional
- Aumento de los niveles de HbA1c a pesar de la intervención en el estilo de vida, o un valor de HbA1c superior a 6%

La evidencia actual proporciona nuevas estrategias para el manejo farmacológico de pacientes con prediabetes. En un metaanálisis se demostró la utilidad clínica de monoterapia con glucagón agonista del receptor del péptido similar al péptido 1 (GLP-1RA), orlistat, tiazolidinedionas, metformina e inhibidores de la alfa-glucosidasa;^{19,33} así como de terapias combinadas como: tiazolidinedionas más metformina, tiazolidinedionas más modificación en el estilo de vida (LSM) y metformina más LSM.¹⁹

Las tiazolidinedionas como la pioglitazona y la rosiglitazona se han utilizado en ensayos clínicos para verificar su eficacia en el tratamiento de prediabetes. Se ha visto que la pioglitazona ha logrado reducir la progresión de prediabetes hacia un diagnóstico de diabetes mellitus tipo II.⁵¹

La metformina es el antidiabético que más ha sido estudiado como una opción terapéutica en prediabetes y ha mostrado buenos resultados en algunas situaciones específicas. En el estudio DPP, mostró ser efectivo durante el seguimiento inicial en pacientes con menos de 60 años. También ha demostrado ser efectivo en mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional combinado con modificaciones del estilo de vida.^{33,51}

Existen pocos estudios en donde se ha evaluado el efecto de fármacos del grupo de los GLP en pacientes con prediabetes. En un estudio en pacientes con síndrome metabólico se obtuvo una disminución del peso corporal, índice de masa corporal, cintura abdominal, glucosa en ayunas y ácido úrico tras la utilización de dapagliflozina.⁵¹

Fármacos antidiabéticos

Un fármaco antidiabético, es una droga que reduce los niveles de glucosa en sangre por diferentes mecanismos de acción. Entre las opciones terapéuticas encontramos hipoglicemiantes orales como: Secretagogos de la insulina, biguanidas, sensibilizadores de la insulina, inhibidores de alfa glucosidasa, miméticos de la incretina, agonistas de la amilina e inhibidores de la proteína de transporte sodio glucosa 2 (SGLT2).⁵²

Secretagogos de insulina

Su mecanismo de acción consiste en estimular la secreción de insulina desde el páncreas luego de unirse al receptor de sulfonilurea del canal de potasio sensible al ATP de la célula beta del páncreas. Dentro de este grupo se encuentran las sulfonilureas como clorpropamida, tolbutamida, glipizida y glimepirida. Y las no sulfonilureas como la metiglinida, nateglinida y repaglinida⁵²

Biguanidas

Realizan su acción a través de diferentes mecanismos, entre los cuales se encuentran la fosforilación del receptor de insulina y potenciación de la actividad de la tirosina quinasa. Aumenta la translocación de diferentes isoformas de los transportadores de glucosa (GLUT 1 y 4). Esto se traduce en un aumento de la sensibilidad a la insulina hepática y una disminución de la resistencia a la insulina, menor producción de glucosa hepática obteniendo valores bajos de concentración de glucosa en ayunas.^{52,53}

El principal representante de este grupo es la metformina, recomendada por las guías Europeas y Americanas para el tratamiento de prediabetes.⁴⁵ Este fármaco, actúa a través de los mecanismos antes mencionados para reducir los valores de glucosa plasmática rápida y de HbA1c en pacientes diabéticos.²³

Sensibilizadores de la insulina

También conocido como receptor activado por proliferadores peroxisomales, son una familia de receptores nucleares hormonales de factores de transcripción activados por ligandos que ejercen acción sobre el metabolismo de la glucosa al aumentar la sensibilidad del músculo esquelético a la glucosa y al retrasar la gluconeogénesis.

Dentro de este grupo de fármacos se pueden encontrar pioglitazona, rosiglitazona y ciglitazona, que se les conoce en conjunto como tiazolidinedionas.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Contribuyen a la reducción de los niveles de glucosa posprandial al retrasar la absorción de carbohidratos en el tubo digestivo. Son inhibidores competitivos por las enzimas del intestino que retrasan la digestión de carbohidratos y por tanto su absorción. Dentro de este grupo se puede encontrar la acarbosa, miglitol y voglibosa.⁴⁵

Miméticos de incretina

Las incretinas o péptidos derivados del intestino son hormonas gastrointestinales que disminuyen los niveles de glucosa en sangre y que se liberan después de la ingesta de alimentos. Este efecto se debe principalmente al papel de dos hormonas: los péptidos GIP y GLP-1, que son insulíntrópicos y similares al glucagón-1, respectivamente. El GLP-1 provoca un aumento en la secreción de insulina e inhibe la secreción de glucagón postprandial por parte de las células alfa, ante niveles elevados de glucosa. La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), es la enzima encargada de degradar los rápidamente al GLP-1, teniendo una vida media de minutos.^{45,52,54}

En el grupo farmacológico conocido como miméticos de la incretina encontramos a los agonistas o análogos de GLP-1 y a los inhibidores de DPP-4. Los análogos de GLP-1 tienen un efecto más potente que dicha hormona y se degradan con menor facilidad ante DPP-4. En este grupo encontramos a la exenatida, lixisenatide, dulaglutide, liraglutide y semaglutida. Por otro lado, los inhibidores de la enzima DPP-4 permiten una actividad aumentada de la hormona GLP-1. En este grupo se encuentran la sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, alogliptina, trelagliptina y omarigliptina.^{45,52}

Agonistas de la amilina

La amilina es una hormona que se secreta junto a la insulina en las células beta del páncreas. Permite una adecuada homeostasis de la glucosa mediante un retraso en el vaciamiento gástrico, supresión de la liberación de glucagón postprandial y la modulación del centro del apetito en el cerebro. A este grupo farmacológico pertenece el acetato de pramlintida.⁵²

Inhibidores de SGLT2

El cotransportador sodio/glucosa 2 (SGLT2) pertenece a un grupo de moléculas transportadoras en el túbulo contorneado proximal que permiten la reabsorción de la glucosa.

Los inhibidores de SGLT2 bloquean este cotransportador amentando la excreción de glucosa en orina. Los fármacos disponibles en este grupo son: Canaglifozina, dapaglifozina, empaglifozina, ipraglifozina, luseoglifozina y tofoglifozina.⁵²

Terapia combinada

Las estrategias para prevenir la progresión de prediabetes a DMT2, incluyen intervenciones sobre la dieta, ejercicio y terapia farmacológica. Se entiende como terapia combinada a la implementación de más de una de las estrategias mencionadas.

Se ha procurado detallar en cada uno de los estudios, si la intervención ha sido única o combinada, puesto que los grupos en estudio suelen tener más de una intervención, que en la mayor parte de los casos incluye dieta más ejercicio o intervenciones en el estilo de vida más terapia farmacológica.

Capítulo III

Objetivos

Objetivo general

Presentar la evidencia actual respecto a la eficacia de diferentes terapéuticas para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2.

Objetivos específicos

- Detallar la evidencia actual respecto a la eficacia de los cambios en el estilo de vida para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2.
- Indicar la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de las terapéuticas farmacológicas para la prevención de la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2.
- Analizar la evidencia actual respecto a la eficacia de las distintas combinaciones terapéuticas para prevenir la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2.

Capítulo IV

Diseño metodológico

Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio cualitativo, revisión bibliográfica.

Método, técnicas e instrumentos para la recolección de la información

Se utilizó el modelo PICO para construir la estrategia de búsqueda y obtener las palabras clave. A partir de estas se seleccionaron los términos MeSH que fueron relacionados entre sí mediante operadores booleanos para construir una ecuación de búsqueda.

Elementos PICO	Palabras clave	Términos MeSH
Paciente o población	Pacientes con prediabetes	Prediabetic State
Intervención	Dieta Ejercicio Pérdida de peso Antidiabéticos orales Otros fármacos	Diet Exercise Weight loss Hypoglycemic Agents Drug therapy
Comparación	---	---
Resultado	Prevención de progresión a DMT2	Prevention and control

Tabla 3. Modelo PICO para la ecuación de búsqueda

Calidad de la información

Para la medición de la calidad e impacto de las revistas de donde se obtuvieron los artículos, se utilizó la herramienta Scimago Institution Rankings. Se consideraron los cuartiles a los que perteneció la revista en el año en el que se publicó el artículo citado. Además, se tomó en cuenta el factor SJR que mide la calidad de las publicaciones según la cantidad de citas y el prestigio de la revista, lo que representa una medida de la influencia científica.

La clasificación según los cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4) considera el factor SJR de cada subdisciplina y divide las revistas en cuartiles de 25%. En la presente revisión se utilizaron 15

artículos de revistas que se encuentran en ranking Q1, 14 artículos en Q2, 5 artículos en Q3 y 1 artículo en Q4.

Se presenta en el Anexo A el factor SJR y el cuartil de la revista de cada artículo utilizado en los resultados de la presente revisión.

Fuentes de información y gestor bibliográfico

La información fue extraída de PubMed. Se omitió trabajar con la biblioteca Cochrane, puesto que los resultados obtenidos mediante la búsqueda en PubMed permitieron abordar, ampliamente, los objetivos tratados en la presente revisión.

Como gestor bibliográfico se utilizó Zotero.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos publicados en PubMed
- Periodo: enero de 2018 - enero de 2023
- Idioma: inglés y español
- Palabras claves: términos MeSH

Criterios de exclusión

- Estudios retractados
- Estudios realizados en niños y adolescentes, y mujeres embarazadas

Procedimientos

La presente revisión fue supervisada por el Dr. Marco Ribelino Ojeda Orellana, mediante reuniones durante todo el proceso. Además, se presentaron informes al Dr. Fernando Estévez Abad, coordinador de la unidad de titulación.

Proceso:

1. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la base de datos mencionadas.

2. Se seleccionaron los artículos relacionados con el tema y que cumplan los criterios de inclusión.
3. Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados, de los cuales se obtuvo la información relevante para el tema.
4. Se procedió con la redacción sobre la evidencia actual respecto a la eficacia de diferentes terapéuticas para evitar la progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo II.

Aspectos éticos

- La revisión bibliográfica tiene como objetivo ser de validez científica, tras el seguimiento de un procedimiento metodológico, asegurando que los datos tengan un alto porcentaje de confiabilidad.
- Balance riesgo-beneficio: plantear un beneficio mayor para futuros pacientes. La presente revisión ha de servir de base para futuras investigaciones.
- Consentimiento Informado: No aplica
- Los autores se comprometen a verificar los conflictos de intereses que presenten los autores de los artículos utilizados, respecto a su relación con empresas farmacéuticas.
- Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Recursos

Recursos humanos

- Marco David Macas Sarmiento
- David Mateo Jácome Morejón
- Dr. Marco Ribelino Ojeda Orellana

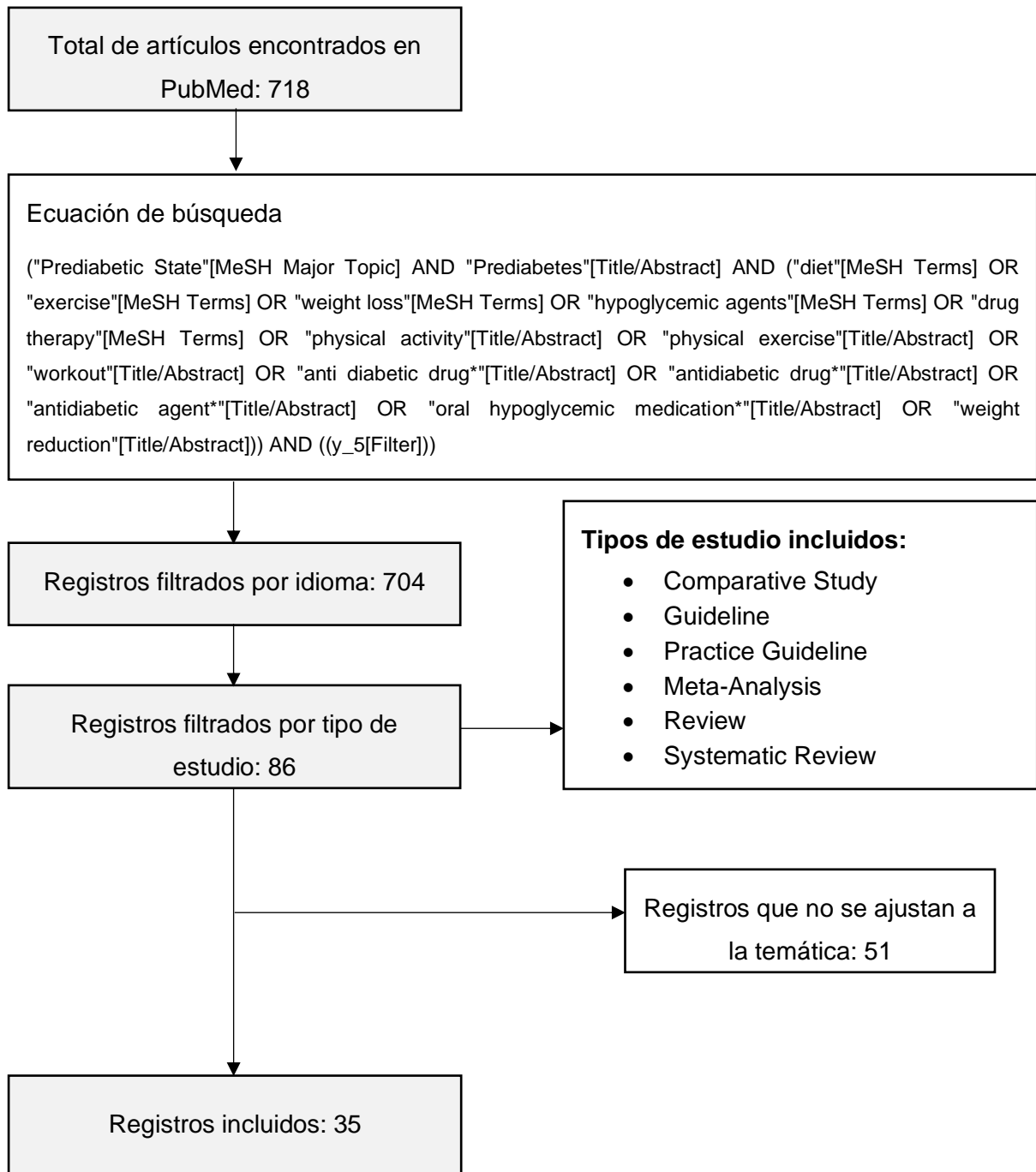
Recursos materiales

- Impresión y anillado del trabajo de titulación
- Servicio de internet

Capítulo V

Resultados

Diagrama de búsqueda y selección



La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible que afecta a una gran cantidad de personas en el mundo, y su incidencia aumenta cada año. Su alta prevalencia ha generado una gran carga de morbilidad, lo que ha motivado el estudio de medidas de prevención y tratamiento. Esta enfermedad es potencialmente prevenible si se toman las medidas adecuadas a tiempo.

El 90% de los casos de diabetes están asociados a una combinación de un estilo de vida sedentario, dietas procesadas con elevado contenido de grasas y carbohidratos, obesidad, elevado consumo de alcohol, tabaco, estrés y hábitos de sueño deficientes.³⁸

En base a la fisiopatología de la enfermedad, la mayor parte de los estudios se han centrado en las modificaciones en el estilo de vida y su efecto en la historia de la enfermedad, encontrando resultados beneficiosos si se aplican de manera correcta y constante. Por otro lado, también se ha explorado la utilización de la terapia farmacológica en casos específicos.

Estos enfoques terapéuticos han sido los que han mostrado una mejor eficacia, y han servido de base para muchos estudios con diferentes poblaciones y condiciones, cuyos resultados han sido tomadas en cuenta por los autores para obtener una base más sólida de evidencia.

El estudio del Programa de Prevención de Diabetes (DPP) es uno de los más grandes realizados hasta la actualidad, con un diseño riguroso y seguimiento a largo plazo ha permitido obtener evidencia de alta calidad sobre las intervenciones realizadas a los diferentes grupos.⁵⁰

Los estudios presentados a continuación tienen en común la característica de seguimiento a largo plazo, incluso encontrándose actualmente en curso, como lo es el DPP Outcomes. Comparten intervenciones similares, siendo las principales fuentes de datos de revisiones sistemáticas y metaanálisis de los últimos años.

Estudio	Características de la población	Intervenciones	Seguimiento	Resultados
The Da Qing Impaired Glucose Tolerance (IGT) and Diabetes study 38,48,51,55,56	IGT	Dieta rica en carbohidratos y baja en grasa	6 años	Reducción de la incidencia de DMT2 en 31%, 46% y 42%, respectivamente.
		Aumento de actividad física		
		Combinación dieta y ejercicio		
The Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) ^{23,38,48,51,56}	IGT Edad 55 ± 7 años IMC 31 ± 4 kg/m2	Menor consumo de grasas saturadas (<10%Kcal) y totales (< 30% Kcal), aumento en el consumo de fibra Actividad física de 30min/día	4 años	Reducción de la incidencia de DMT2 58%
U.S. Diabetes Prevention Program (US DPP) ^{23,45,48,50,51,55-59}	IGT Edad 50 años IMC 34 ± 7 kg/m2	Menor consumo de grasas (<25% kcal) con actividad física de intensidad moderada 150 min/semana	2.8 años	Reducción de la incidencia de DMT2 en 58% y 31%, respectivamente
		Metformina 850 mg dos veces al día consejos estándar sobre dieta y ejercicio		
DPP Outcomes Study ^{48,50,51}	IGT Edad 54 años	Menor consumo de grasas (<25 % kcal) con actividad física de intensidad moderada 150 min/semana	10 años	Reducción de la incidencia de DMT2 en 34% y 18%, respectivamente.

	IMC 34 ± 7 kg/m ²	Metformina 850 mg dos veces al día y consejos reforzados sobre dieta y ejercicio		
Indian Diabetes Prevention Study (IDPP) ^{23,38,45,48,50,56,57}	IGT	Evitar azúcares simples y carbohidratos refinados, grasa <20 g/día, aumento de fibra Actividad física por 30 min/día	3 años	Reducción de la incidencia de DMT2, 28.5%, 26,4 % y 28,2%, respectivamente.
		Metformina 250mg dos veces por día		
		Estilo de vida más metformina 250 mg dos veces al día		
Japanese Diabetes Prevention Trial ^{48,56}	IGT	Disminuir el consumo de grasas (< 50g/día), el tamaño de las porciones, alcohol y menos comidas afuera de casa Ejercicio físico durante 20-40 min/día	4 años	Reducción de la incidencia de DMT2 53%.

Tabla 4. Principales estudios para la prevención de diabetes mellitus tipo II

Modificaciones del estilo de vida

La Academia de Nutrición y Dietética en su guía práctica de nutrición basada en evidencia, menciona que las modificaciones en el estilo de vida se deben realizar por al menos 3 meses para empezar a obtener una reducción significativa de peso, cintura abdominal y glucosa plasmática en ayunas, y por lo tanto, un efecto en la prevención de la progresión hacia diabetes mellitus tipo 2.⁶⁰

Por lo tanto, es importante que los planes de modificaciones de vida sean correctamente aplicados para asegurar un mantenimiento durante el mayor tiempo posible. Esto requiere una adecuada formación de los profesionales que participaran en el asesoramiento e implementación de este tipo de medidas.

Un metaanálisis realizado por Galaviz et al. se analizaron cuatro grupos de intervención: asesoramiento grupal por miembros de la comunidad, asesoramiento grupal por profesionales de salud, asesoramiento individual por profesionales de salud y asesoramiento a través de tecnología. El asesoramiento grupal por profesionales tuvo un 33% menos de probabilidad de tener diabetes al final del estudio que el grupo control, mientras que los demás grupos no mostraron probabilidades significativamente menores de tener diabetes que el grupo control.⁶¹

Dieta

La dieta no se limita a los efectos individuales de los alimentos en el cuerpo, sino que también involucra la interacción entre nutrientes y otras sustancias bioactivas no nutritivas, como lo son la fibra, minerales, antioxidantes, entre otros. Por lo tanto, es importante considerar a todos los componentes de la dieta tanto de manera individual y como un conjunto, en patrones de alimentación.²³

En una revisión sobre estrategias nutricionales en prediabetes se analizaron las dietas con un bajo contenido calórico. Se obtuvo disminuciones en los valores de la FPG, resistencia a la insulina y cambios en las medidas antropométricas, con una disminución del peso y de la circunferencia de la cintura.³⁵

Las dietas bajas en carbohidratos disminuyen rápidamente los valores de glucosa postprandial, lo que resulta muy útil en personas con IGT para evitar la progresión a DMT2. Una dieta baja en grasa permite mejorar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas. Un metaanálisis demostró que las dietas bajas en carbohidratos son tan buenas como las dietas bajas en grasa para promover la pérdida de peso, siendo esta una de las medidas más importantes para la prevención de DMT2.³⁶

Al comparar los beneficios de la dieta cetogénica y una dieta baja en calorías en un grupo de pacientes con índice de masa corporal mayor de 25, y glucosa sérica rápida alterada durante 24 semanas, se evidenció que ambas dietas presentaron disminución del índice de masa corporal, peso y circunferencia abdominal, además de los niveles de glucosa y la HbA1c. Sin embargo, la reducción fue mayor en el grupo de la dieta cetogénica.³⁸ No se ha demostrado mejora en los parámetros que valoran el riesgo diabetes, con el uso de dietas de ayuno intermitente.⁶²

El Estudio Finlandés de Prevención de Diabetes investigó el impacto de diferentes medidas en pacientes con sobrepeso y con intolerancia a la glucosa. El grupo intervenido redujo el consumo de grasa a menos del 30% de su consumo energético, adoptó una dieta centrada en el aumento del consumo de fibras, vegetales, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa, y realizaron ejercicio físico moderado durante al menos 30 minutos al día. Como resultado mostró una reducción del 58% en la progresión a diabetes.^{38,48,55}

En tres estudios considerados por Yau et al⁵⁵ aplicaron una dieta con un índice glicémico bajo y se evidenció una importante disminución del peso. Las dietas que combinaba lácteos, pollo, frutos secos y cereales integrales son más beneficiosas que aquellas a base de carnes rojas y cereales refinados, teniendo la primera una carga glucémica 42% menor.

La dieta mediterránea contribuye al control glicémico y la pérdida de peso. El control glicémico ha mejorado mediante una reducción de hasta el 0.47% (0.32-0.53% según otros autores) de la HbA1c. Se ha reportado pérdidas de peso ponderal de 1.84 kg, con una disminución en el IMC de 0.29 kg/m². Con esto, se ha alcanzado una disminución en el riesgo de padecer DMT2 de hasta un 23%.^{37,40} Con este tipo de dieta, se puede alcanzar hasta un 50% de conversión de prediabetes a diabetes.⁵¹

Con la dieta DASH se ha mejorado el peso y los valores de la glucosa en sangre basal. Además, presenta beneficios en los niveles de LDLc y HDLc y en la presión arterial. Sin embargo, no se ha demostrado la superioridad de una dieta mediterránea sobre la dieta DASH, alcanzándose en ambas una reducción del riesgo de padecer DMT2 de al menos un 20%.^{37,40}

Existe menor prevalencia de DMT2 en personas con una dieta vegetariana, quienes han presentado disminución de la HbA1c, glucosa basal, peso y valores de lípidos. Por lo que se recomienda consumir al menos 5 raciones de frutas y verduras al día.³⁷

En el estudio Rotterdam realizado en Países Bajos se demostró que una dieta con alto contenido de alimentos de tipo vegetal y bajos alimentos de origen animal reducía el riesgo de resistencia a la insulina, prediabetes y diabetes mellitus.³⁸

En el estudio realizado por Pestoni et al⁶³, fueron relacionados los patrones dietéticos y el estado de la tolerancia oral a la glucosa. Se identificaron dos tipos de patrones: un patrón prudente que incluye una dieta rica en verduras, frutas, cereales integrales y lácteos, y un patrón occidental que incluye carnes rojas y procesadas, bebidas alcohólicas, cereales refinados y bebidas azucaradas. Las personas que siguieron un patrón prudente tuvieron menos probabilidad de desarrollar diabetes.

Son recomendaciones que han mostrado eficacia en la prevención de la progresión a DMT2 el consumo aceite de oliva virgen, pescado al menos tres veces por semana, al menos dos raciones diarias de lácteos de preferencia sin azúcares añadidos, cereales integrales, café y té (limitando el azúcar), frijoles y legumbres al menos cuatro veces por semana tubérculo de dos a cuatro veces por semana.³⁷

El efecto de nueces y semillas en los marcadores del metabolismo de la glucosa en pacientes con prediabetes ha sido evaluado por Ntzouvani et. al⁶⁰. Con el consumo de 57 gramos pistachos al día, luego de 4 meses de seguimiento, se obtuvo una mejora en los biomarcadores de la homeostasis de la glucosa como el HOMA-IR, glucosa plasmática en ayuno e insulina plasmática en ayuno. Otro metaanálisis reportó un descenso significativo de la glucosa plasmática en ayuno y del HOMA-IR, pero no de los niveles plasmáticos de insulina y de la HbA1c,⁶⁴ en contraste con el estudio de Ntzouvani.

El consumo regular de frutos secos en una cantidad de 30 gramos (equivale a un puñado) diariamente o al menos 3 veces por semana, se presenta como evidencia fuerte en el tratamiento de prevención de DMT2.³⁷ Por otro lado, el consumo de dosis bajas de linaza (13-20g/día) redujo significativamente las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas en ayuno y el HOMA-IR.⁶⁰

Para obtener los resultados esperados es necesario establecer una buena adherencia por un patrón alimenticio. Entre las recomendaciones con mayor evidencia se encuentran una educación nutricional personalizada e impartida por personal con experiencia en 3 a 6 sesiones durante los primeros 6 meses, simplificar la dieta y crear una prescripción formal y detallada. Además, se recomienda establecer objetivos alcanzables a corto plazo, evitar comentarios negativos, incentivar la participación de la familia y felicitar a los pacientes por todo cambio positivo hayan alcanzado.³⁷

Actividad física

La ADA y las guías de práctica clínica de Canadá, recomiendan realizar ejercicio aeróbico al menos 150 minutos por semana, de intensidad moderada a vigorosa, en sesiones ≥ 10 minutos, evitando el descanso de 2 días consecutivos. También recomiendan, ejercicio de resistencia al menos dos veces por semana.^{59,65}

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades ha incluido entre sus guías dirigidas a la población en general las recomendaciones de realizar ejercicio aeróbico de moderada intensidad con una duración de 150 a 300 minutos a la semana, ejercicio aeróbico vigoroso 75-150 a la semana, o una combinación de ejercicio de moderada intensidad y vigoroso en duración equivalente, por semana.³⁸

Realizar sesiones de 30 minutos de duración por día de actividad moderada a intensa se encuentra asociado con un aumento del 15% de la sensibilidad a la insulina, calculada mediante el modelo HOMA-IS. Por el contrario, el sedentarismo es considerado como el cuarto factor de riesgo más alto de mortalidad.³⁸

Un metaanálisis realizado por Huang et al, incluyó varias intervenciones como el entrenamiento con ejercicios aeróbicos, el entrenamiento de resistencia y el entrenamiento de control. La combinación de ejercicios aeróbicos y ejercicios de resistencia mostró mejores controles en FPG, valores de insulina y valores del IMC.⁶⁶ Es decir, la combinación de ambas formas de ejercicio físico se asocia con un beneficio mayor que la aplicación de solo una.⁶⁷

Al comparar el efecto de la actividad física aeróbica y el ejercicio de resistencia en pacientes con prediabetes luego de 6 semanas de seguimiento. Se evidenció una reducción significativa (de 0.05%) en los valores de HbA1c en ambos grupos de ejercicio en comparación al grupo control, en donde hubo un incremento.⁵⁵ También se obtuvo mejoramiento en la FPG, 2h-PG, HOMA-2 β y HOMA-IR tanto en los grupos de ejercicio aeróbico como de resistencia respecto al control, aunque no se encontraron diferencias entre ambos grupos de ejercicio.⁵⁵

La práctica de football en dos sesiones por semanas de una duración de entre 30 a 60 minutos en pacientes con prediabetes, en combinación con una dieta, ha mostrado una reducción del 6.5% de la glucosa plasmática en ayunas y de la tolerancia oral a la glucosa luego de 16 semanas de intervención.⁶⁸

En un estudio aleatorizado realizado por Slentz³⁸ se realizó el seguimiento durante 6 meses a pacientes que presentaban glucosa alterada en ayunas y un IMC elevado (sobrepeso/obesidad), que fueron divididos en cuatro grupos con los siguientes esquemas de ejercicio: baja cantidad de ejercicio de intensidad moderada (caminar 13.84km por semana), gran cantidad de ejercicio de intensidad moderada (caminar 22.20km por semana), gran

cantidad de ejercicio de intensidad vigorosa y dieta más ejercicio de intensidad moderada (con pérdida de 7% del peso corporal).

El grupo de dieta más ejercicio mostró una disminución significativa de los niveles de glucosa, y el grupo de ejercicio de intensidad moderada mostró una mejor homeostasis de glucosa que el de intensidad vigorosa, aunque la pérdida de peso haya sido mejor. Por lo tanto, el realizar ejercicio de intensidad moderada puede ser tan beneficioso cómo la combinación de dieta más ejercicio.³⁸

Para las sesiones de actividad física, se ha recomendado realizar una sesión continua en algún momento del día (≥ 30 minutos) a fin de cumplir los requerimientos semanales recomendados. Esta puede ser realizada en 3 sesiones cortas (10 – 15 minutos) antes o después de las comidas, o en sesiones breves frecuentes (1 - 5 minutos) a lo largo del día. La actividad física acumulada dividida en sesiones cortas o breves ha logrado mejorar los valores de la hiperglicemia postprandial, FPG, glucosa media en 24 horas y Hb1Ac.⁶⁵

Un grupo de personas que realizó 3 sesiones de caminata de 15 minutos después de las comidas en la mañana y en la tarde obtuvo una disminución del 10% de la hiperglicemia postprandial por hasta 3 horas después de la cena. Para entender sus beneficios a largo plazo, un grupo de personas, en un seguimiento de 4 a 5 semanas, que realizó 3 sesiones de 10 minutos de ciclismo en casa durante la mañana, tarde y la noche mejoró su control glicémico (1.0 mmol/L en FPG, 0.5 mmol/L en 2-h-PG) en comparación con el grupo que realizó una sola sesión de 30 minutos.⁶⁵

La actividad acumulada de sesiones breves de 1 a 5 minutos de caminata, cada 30 minutos por 5 horas al día, fue comparada la actividad continua de 1 hora de ciclismo. En el primer grupo se obtuvo una reducción de las concentraciones diarias de glucosa posprandial de 36%, mientras que en el segundo grupo fue del 30%.⁶⁵

Respecto a la adherencia al ejercicio, son pocos los beneficios a largo plazo cuando el plan de ejercicios solo fue seguido durante un corto periodo de tiempo, debido a que se reducen la intensidad del ejercicio con el pasar del tiempo. Existe mayor beneficio en los planes estructurados de ejercicio físico, que en los no estructurados.⁵⁹

Las personas que lograron mantener la actividad física durante un tiempo prolongado luego de la intervención por el estudio utilizaron estrategias psicológicas para mantener la adherencia. Se recomienda considerar los factores psicológicos de cada persona al momento crear planes de ejercicio para que este pueda ser mantenido durante el mayor tiempo posible.⁵⁹

Pérdida de peso

La pérdida de peso no debe entenderse como una intervención en sí misma, sino como una consecuencia de las intervenciones, que modifica uno de los principales factores de riesgo para la diabetes, reduciendo la probabilidad de desarrollarla. Es un parámetro sumamente importante, al cuantificar la disminución de este factor de riesgo, con intervenciones en dieta, ejercicio y terapia farmacológica.

La mayoría de los estudios cuentan con metas que deben ser alcanzadas con las intervenciones aplicadas y se representan en valores porcentuales o un punto de cohorte en el IMC, como se presenta a continuación.

El FDPS reportó que una reducción del 5% en el peso corporal, lo que resultó en una disminución del riesgo de la enfermedad de hasta un 66%.²³ Esta disminución tiende a ser proporcional a la cantidad de peso perdido, pero se estabiliza en el 10%.⁴⁸

En el US DPP, después de un seguimiento de 2.8 años, en el grupo placebo se perdió 0.1 kg con una incidencia de 11 casos, para el grupo que se trató con metformina se perdió 2.1 kg con una incidencia de 7.8 casos, y para el grupo de intervenciones en el estilo de vida fue de 5.6 kg con una incidencia de 4.8 casos.⁵¹

En el estudio Da Qing, el objetivo fue alcanzar un IMC de 23 kg/m², si la persona tenía un IMC superior o igual a 25 kg/m². Por otro lado, en el Japanese Diabetes Prevention Trial la meta fue mantener un IMC inferior a 22 kg/m².

Terapia farmacológica

La ADA recomienda la terapia farmacológica para el tratamiento de pacientes con prediabetes que tengan una o más de las siguientes condiciones:^{45,47,50} Índice de masa corporal superior a 35 kg/m², edad menor a 60 años, antecedente de diabetes gestacional y un aumento de los niveles de HbA1c a pesar de la intervención en el estilo de vida, o un valor de HbA1c superior a 6%.

A pesar de que la FDA no ha aprobado el uso de metformina u otro fármaco para el tratamiento de la prediabetes para evitar la progresión a diabetes,⁵⁰ a continuación se presentan a continuación, los grupos farmacológicos sobre los que se dispone de evidencia para prevenir la progresión de prediabetes a DMT2.

Biguanidas

Metformina

En el Programa de Prevención de Diabetes, luego de un seguimiento de 2.8 años, se evidenció una reducción del 31% en la incidencia de diabetes en sujetos prediabéticos tratados con metformina (850mg dos veces al día) en comparación con el grupo control.^{48,50,69} Esta reducción fue menor frente al grupo que adoptó modificaciones en el estilo de vida, y tuvo un efecto no significativo en pacientes mayores de 60 años. Sin embargo, en personas con IMC ≥ 35 y mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, la reducción de la incidencia fue comparable.⁵⁰ Se encontraron hallazgos similares en los estudios realizados en la India y China.²³

El número necesario a tratar para prevenir 1 caso de diabetes fue de 13.9 para el grupo de metformina. La mediana de retraso para desarrollar diabetes fue de 3 años y la pérdida de peso de 3.1kg. Aunque son valores que muestran una eficacia menor que las intervenciones en los estilos de vida, han sido considerados beneficiosos por varios autores.^{56,69}

En el Programa de Prevención de India, la metformina (250mg dos veces al día) redujo la incidencia de diabetes en 26.4%, siendo aún menos efectiva que las intervenciones en el estilo de vida en donde se obtuvo una reducción del 28.5%. Sin embargo, cuando se evaluó los efectos en el grupo en donde se aplicó tanto los cambios en el estilo de vida como metformina no se encontró un beneficio adicional al incluir el fármaco.^{48,69}

En el estudio DPP Outcomes de los pacientes del DPP, la reducción mantenida de la incidencia de DM2 fue del 18% luego de un seguimiento de 10 años, y se mantuvo a los 15 y 22 años de seguimiento, pero no se encontró un beneficio en el riesgo cardiovascular y las complicaciones microvasculares.^{48,50}

Durante la transición de los estudios DPP a DPP Outcomes, los participantes dejaron de recibir metformina durante 1-2 meses, y la reducción de la incidencia en este grupo bajo del 31% al 25%,⁵⁰ lo que sugiere que este fármaco tiene un efecto sobre el progreso de la prediabetes y no únicamente enmascara una diabetes subyacente.⁶⁹

Sensibilizadores de la insulina

En el estudio ACT NOW, en pacientes con IGT y al menos un factor de riesgo para DM2 o IMC ≥ 25 , el uso de pioglitazona (45mg/día) redujo la incidencia de diabetes mellitus en un 72%, tras un seguimiento de 2.4 años. Además, se alcanzó una tolerancia a la glucosa normal en el 48% de personas en comparación con el 28% del grupo placebo. Sin embargo, hubo

una ganancia de peso de 3.9 kg en comparación con 0.77 kg del grupo placebo, y se presentó edema con mayor frecuencia ^{48,51}

En el ensayo DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) en pacientes mayores de 29 años con IGT o IFG, con el uso de rosiglitazona (8mg/día) se alcanzó la normoglicemia en hasta el 50% del grupo de intervención, frente al 30% en el grupo placebo. Pero se asoció con una ganancia de 2.2 kg de peso y con una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, existiendo 14 casos en el grupo de rosiglitazona y 2 casos en el grupo placebo. ^{45,51}

Por otro lado, en el estudio CONAE (Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation) el uso de rosiglitazona (2mg/día) más metformina (500mg dos veces al día) se asoció con una reducción del 66% de la incidencia de DMT2. ^{48,56}

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

La acarbosa en dosis de 100mg por 3 veces en el día logró una disminución del 25% en la incidencia de DMT2 respecto al grupo placebo. Además, una reducción del IMC de a 0.60 kg/m² en personas con un IMC ≥ 31 kg/m², eventos cardiovasculares e hipertensión. Sus efectos colaterales incluyen flatulencia y diarrea. ^{45,51} En el estudio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) realizado en pacientes con IGT y IFG, se redujo la incidencia de diabetes mellitus en un 25%, y los eventos cardiovasculares en 49%. ⁴⁸

Miméticos de incretina

El estudio SCALE Obesity and Prediabetes incluyó pacientes con IMC ≥ 30 , y con IMC ≥ 27 con hiperlipidemia o hipertensión arterial. Se administró liraglutida 3mg y luego de un seguimiento durante 3 años la reducción promedio de peso de 6.5kg frente a 2.0kg en el grupo placebo. Además, el riesgo de progresar a DMT2 (2%) fue menor que el grupo placebo (6%). ^{48,56}

Se estudio el efecto de la liraglutida (1.8 a 3mg) y orlistat en pacientes obesos, quienes además recibieron recomendaciones para aumentar su actividad física a 150 minutos por semana y reducir el consumo de calorías en 500kcal al día. La administración del fármaco durante 20 semanas redujo la prevalencia de prediabetes en 84-96% luego de un año. El seguimiento continuó con dosis de 2.4 a 3mg, y a los dos años la prevalencia de prediabetes disminuyó un 52%, en comparación con el grupo de orlistat. Sus efectos colaterales fueron la náusea y el vómito. ⁴⁵

Se ha investigado la exenatida (10µg) en pacientes obesos con IGT, IFG y normoglicemia. A las 24 semanas de seguimiento, el 77% del grupo del fármaco retrocedió a normoglicemia, mientras que en el grupo placebo que recibió intervenciones en el estilo de vida esta reducción fue del 56%. La pérdida de peso fue mayor en el grupo de exenatida (5.1kg) que en el grupo placebo (1.6kg).⁴⁵

Otros

En el estudio XENDOS, realizado en personas con obesidad, se administró orlistat 120 mg o un placebo 3 veces al día más consejos sobre dieta y ejercicio en ambos grupos. Después de 4 años de tratamiento, se obtuvo una reducción de 5.8 kg en comparación con 3 kg del placebo y la incidencia acumulada de diabetes fue de 6.2% y 9%, respectivamente.^{45,51,56}

En un estudio de personas con obesidad e IGT, en el que se realizó un programa intensivo sobre el estilo, se administró orlistat 120 mg o un placebo, 3 veces al día. Con esto se obtuvo normoglicemia en un 71.6% con una pérdida de peso de 6.72 kg, lo que es significativamente mayor que el grupo placebo, en el que se alcanzó la normoglicemia en un 49.1% con una pérdida de 3.79 kg.⁴⁵

En el tratamiento con una combinación de fentermina/topiramato por 108 semanas, se obtuvo una pérdida de peso de 2.5% para el grupo placebo, de 10.9% para una dosis de 7.5/46 mg y 12.1% para una dosis de 15/92 mg. Con esto, se obtuvo una reducción en la incidencia anual de diabetes de 70.5% y 78.7% en aquellos con dosis de 7.5/46 mg y 15/92 mg, respectivamente. Sus efectos secundarios son mareos y alteraciones del estado de ánimo.⁵¹

Los niveles séricos bajos de 25-hidroxi vitamina D están asociados significativamente a un mayor riesgo de prediabetes. Aunque no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en la HbA1c, FPG y el HOMA-IR entre pacientes con prediabetes que fueron tratados con Vitamina D y aquellos que fueron tratados con placebo.^{70,71}

Rendell⁵¹ ha recopilado evidencia que respalda que la suplementación con zinc ha disminuido la conversión de prediabetes a diabetes.

Capítulo VI

Discusión

Esta revisión incluye una recopilación de la evidencia obtenida en los últimos años acerca de las medidas de manejo de prediabetes con el enfoque de prevención hacia el desarrollo de diabetes mellitus tipo II. Los diferentes estudios han mostrado el grado de beneficio de determinadas estrategias (modificaciones del estilo de vida, terapia farmacológica y terapia combinada) en poblaciones con determinadas condiciones. En cada estudio existen ligeras variaciones de las estrategias que dificulta la generalización y comparación de los resultados en cuanto a su eficacia en la prevención.

En los estudios principales, mencionados en la Tabla 4, se evidenció la eficacia de las diferentes estrategias para prediabetes durante el seguimiento de los ensayos y en años posteriores. Sin embargo, después de 15 años de finalizados los estudios gran parte de los pacientes desarrollaron DMT2, lo que podría deberse a múltiples factores que van desde la falta de adherencia a los cambios en el estilo de vida o a la terapia farmacológica una vez terminado el estudio hasta una falta de efecto de las terapias sobre la función de las células beta del páncreas a largo plazo.³⁷

En el estudio U.S DPP, luego de 10 años de seguimiento la reducción del riesgo sostenido fue del 34% en el grupo cambios en el estilo de vida.⁴⁸ Por otro lado, en el estudio Da Qing de China predice que luego de 20 años de seguimiento, el 92% de personas con intolerancia a la glucosa desarrollarán DMT2.⁵⁵

Existen varios tipos de dietas cuya definición de su composición representa un desafío, debido a las diferentes clasificaciones que son consideradas por los distintos autores al referirse a ellas.

Algunos estudios han demostrado los beneficios de la dieta de bajo índice glicémico como parte de las modificaciones del estilo de vida. Sin embargo, existen estudios que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la sensibilidad a la insulina en dietas con índice glicémico alto y bajo.³⁵

La dieta mediterránea, aunque mejoró los valores de HbA1c, no mostró resultados similares en FPG si se compara con una dieta no estructurada de personas en riesgo o con el diagnóstico de diabetes.⁴⁰ Se ha cuestionado su utilidad para mejorar la resistencia a la insulina y el HOMA-IR; e incluso se ha visto una mayor tasa de progresión a diabetes que con otras dietas, como la dieta baja en grasas.³⁵

Existe controversia en cuanto a la utilidad de las dietas con elevado contenido de proteínas, pues existe evidencia que, a corto plazo, en elevadas cantidades puede disminuir la sensibilidad a la insulina y ser contraproducente. No obstante, también se plantea la necesidad del aumentar la ingesta de proteínas durante el transcurso de la pérdida de peso⁷² para reponer la grasa corporal por masa muscular magra, y mantener una composición corporal saludable.

Respecto al consumo de frutos secos no se ha encontrado evidencia consistente, aunque existe recomendaciones generales que apoyan su consumo. La adopción de nueves a la dieta no ha demostrado una mejoría en los parámetros a través de los cuales se evalúa la prediabetes, pero se considera que puede servir durante el establecimiento de otras dietas para evitar la sensación de hambre por reducción de las porciones de alimentos. Por otro lado, al comparar las dietas de almendras y las dietas libres de frutos secos solo se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de insulina en ayuno y el HOMA-IR.^{37,60,64}

El ejercicio regular a largo plazo puede conducir a un aumento de lípidos intramiocelulares, incluso en sujetos sanos. Los niveles aumentados favorecen una respuesta rápida durante el ejercicio, pero contribuyen a la adiposidad central, de todo el cuerpo y a la resistencia a la insulina.⁴³ El aumento de estos lípidos es mayor en entrenamiento de intervalos que con los ejercicios continuo de intensidad moderada. A pesar de que la evidencia muestra que ambos tienen un efecto similar para la salud.⁴³

El Programa de Prevención de Diabetes de la India (IDPP) estudió las intervenciones en el estilo de vida, metformina e intervención en el estilo de vida más metformina. Después de 3 años alcanzaron una reducción del 28.5%, 26.4% y 28.2% en la incidencia de DMT2, respectivamente. Eso demostró que, aunque el estilo de vida y la metformina reducen la progresión de prediabetes a diabetes, la combinación de ambas terapias no genera un beneficio superior a su administración individual.^{38,45}

En contraste, otra revisión que analizó las modificaciones de vida y la terapia combinada de cambios en el estilo de vida más metformina (500mg dos veces al día) presentó una reducción de la incidencia de DMT2 de 71% y 76.6%, respectivamente. Existiendo un pequeño beneficio al utilizar una terapia combinada.⁴⁵

Las principales limitaciones de la presente revisión son una falta de ensayos controlados aleatorizados que validen las diferentes intervenciones específicas dentro de modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica. Además, la imposibilidad de generalizar las recomendaciones de las estrategias de prevención para todas las personas, debido a que cada grupo de estudio incluyó poblaciones con características diferentes.

Capítulo VII

Conclusiones

La gran cantidad de evidencia existente ha permitido comprender la eficacia de las principales estrategias para evitar la progresión de prediabetes a DMT2 en el marco de las modificaciones del estilo de vida, terapia farmacológica y la terapia combinada.

Las dietas bajas en calorías, bajas en índice glicémico y patrones dietéticos como la dieta mediterránea, DASH y vegetariana han logrado reducir la incidencia de DMT2 en pacientes con prediabetes. Así mismo, se constató la utilidad del ejercicio aeróbico de intensidad moderada de al menos 150 minutos por semana combinado o no con ejercicio de resistencia.

Se comprobó la superioridad de las modificaciones en el estilo de vida sobre la terapia farmacológica en los estudios que incluyeron ambas estrategias. La metformina ha sido el fármaco más estudiado y se demostró su utilidad para prevenir la progresión de prediabetes. Los demás antidiabéticos orales y otros fármacos, han sido estudiados en poblaciones con características diferentes y cuentan con poca evidencia que respalde su eficacia en la prevención.

La combinación de dieta y ejercicio como modificaciones en el estilo de vida es la piedra angular para disminuir la incidencia de DMT2. Por otro lado, la combinación de modificaciones en el estilo de vida más metformina no ha mostrado un beneficio significativo.

Recomendaciones

Se recomienda que la búsqueda se ajuste para obtener una mayor cantidad de ensayos controlados aleatorizados en donde se apliquen las estrategias de forma estandarizada, e incluir aquellos con mayor cantidad de población y seguimiento a largo plazo. Además, realizar una clasificación de su calidad que permita jerarquizar el nivel de evidencia presentado por cada uno.

La medida del beneficio de determinada intervención debe considerar aspectos económicos y sociales a los que se enfrenta cada persona, que afectan a la adherencia y por lo tanto a los resultados a largo plazo. Es necesario seguir investigando sobre medidas de prevención que permitan obtener un beneficio a largo plazo y aplicabilidad en sus diferentes entornos sociales.

Referencias

1. Cirino E, Marcin J. Most Common Noncommunicable Diseases [Internet]. Healthline. 2018 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.healthline.com/health/non-communicable-diseases-list>
2. Budreviciute A, Damiani S, Sabir DK, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 28];8. doi: 10.3389/fpubh.2020.574111
3. WHO. Non communicable diseases [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
4. Schwartz LN, Shaffer JD, Bukhman G. The origins of the 4 × 4 framework for noncommunicable disease at the World Health Organization. *SSM - Popul Health* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Oct 28];13(100731). doi: 10.1016/j.ssmph.2021.100731
5. Non-communicable diseases [Internet]. UNICEF DATA. 2021 [cited 2022 Oct 28]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/noncommunicable-diseases/>
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(1):S17–38. doi: 10.2337/dc22-s002
7. Yudkin JS. “Prediabetes”: Are There Problems With This Label? Yes, the Label Creates Further Problems! *Diabetes Care*. 2016 Jul 12;39(8):1468–71. doi: 10.2337/dc15-2113
8. Lawal Y, Bello F, Kaoje YS. Prediabetes Deserves More Attention: A Review. *Clin Diabetes*. 2020 Oct 1;38(4):328–38. doi: 10.2337/cd19-0101
9. Cefalu WT. “Prediabetes”: Are There Problems With This Label? No, We Need Heightened Awareness of This Condition! *Diabetes Care*. 2016 Jul 12;39(8):1472–7. doi: 10.2337/dc16-1143
10. Sutkowska E, Fortuna P, Wisniewski J, et al. Low metformin dose and its therapeutic serum concentration in prediabetes. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11684. doi: 10.1038/s41598-021-91174-7
11. US Preventive Services Task Force. Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 Sep 13;328(10):963–7. doi: 10.1001/jama.2022.14543
12. OMS. Diabetes [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

13. Ecuador diabetes report 2000 — 2045 [Internet]. [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/data/>
14. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42(1):59–77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644
15. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–11. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001
16. Alvarez S, Coffey R, Algotar AM. Prediabetes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Oct 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459332/>
17. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, et al. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018 Oct 1;12(5):393–408. doi: 10.1016/j.pcd.2018.07.003
18. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 29;106(3):e1420–32. doi: 10.1210/clinem/dgaa692
19. Sheng Z, Cao JY, Pang YC, et al. Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 19];10. doi: 10.3389/fendo.2019.00455
20. Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>
21. Hemoglobin A1C (HbA1c) Test: MedlinePlus Medical Test [Internet]. [cited 2022 Nov 5]. Available from: <https://medlineplus.gov/lab-tests/hemoglobin-a1c-hba1c-test/>
22. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2018 Apr 1;42:S10–5. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.10.003
23. Di Giuseppe G, Ciccarelli G, Cefalo CM, et al. Prediabetes: how pathophysiology drives potential intervention on a subclinical disease with feared clinical consequences. *Minerva Endocrinol*. 2021 Oct;46(3):272–92. doi: 10.23736/s2724-6507.21.03405-9

24. Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Physiology, Glucose Metabolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Nov 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
25. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2018 Nov 1;107:306–28. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157
26. Yan LJ. Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J Diabetes Res.* 2014;2014:1–11. doi: 10.1155/2014/137919
27. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord.* 2023 Feb 14;23(1):39. doi: 10.1186/s12902-023-01291-9
28. Mouri Mi, Badireddy M. Hyperglycemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430900/>
29. Vatcheva KP, Fisher-Hoch SP, Reininger BM, McCormick JB. Sex and age differences in prevalence and risk factors for prediabetes in Mexican-Americans. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jan;159:107950. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107950
30. Greiner GG, Emmert-Fees KMF, Becker J, et al. Toward targeted prevention: risk factors for prediabetes defined by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and increased HbA1c in the population-based KORA study from Germany. *Acta Diabetol.* 2020 Dec 1;57(12):1481–91. doi: 10.1007/s00592-020-01573-x
31. Gottwald-Hostalek U, Gwilt M. Vascular complications in prediabetes and type 2 diabetes: a continuous process arising from a common pathology. *Curr Med Res Opin.* 2022 Nov 2;38(11):1841–51. doi: 10.1080/03007995.2022.2101805
32. Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab TEM.* 2020 Apr;31(4):287–95. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.007
33. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2019 Dec 16;43(Supplement_1):S32–6. doi: 10.2337/dc20-s003

34. American Diabetes Association. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2019 Dec 16;43(Supplement_1):S48–65. doi: 10.2337/dc20-s005
35. Yau JW, Thor SM, Ramadas A. Nutritional Strategies in Prediabetes: A Scoping Review of Recent Evidence. *Nutrients*. 2020 Sep;12(10):2990. doi: 10.3390/nu12102990
36. Guess ND. Dietary Interventions for the Prevention of Type 2 Diabetes in High-Risk Groups: Current State of Evidence and Future Research Needs. *Nutrients*. 2018 Sep;10(9):1245. doi: 10.3390/nu10091245
37. Pascual Fuster V, Pérez Pérez A, Carretero Gómez J, Caixàs Pedragós A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Martínez P. Executive summary: Updates to the dietary treatment of prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021 Apr;68(4):277–87. doi: 10.1016/j.endien.2020.10.008
38. Gorodeski Baskin R, Alfakara D. Root Cause for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):13–25. doi: 10.1016/j.ecl.2022.10.007
39. A good guide to good carbs: The glycemic index [Internet]. Harvard Health. 2013 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <https://www.health.harvard.edu/healthbeat/a-good-guide-to-good-carbs-the-glycemic-index>
40. Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, et al. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients*. 2021 Apr;13(4):1307. doi: 10.3390/nu13041307
41. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
42. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol*. 2017 Feb 26;9(2):134–8. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.134
43. Sjöros T, Saunavaara V, Löyttyniemi E, et al. Intramyocellular lipid accumulation after sprint interval and moderate-intensity continuous training in healthy and diabetic subjects. *Physiol Rep*. 2019 Feb;7(3):e13980. doi: 10.14814/phy2.13980
44. Ibrahim M, Tuomilehto J, Aschner P, et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Sep;34(6):e3021. doi: 10.1002/dmrr.3021

45. Mangan A, Docherty NG, Le Roux CW, Al-Najim W. Current and emerging pharmacotherapy for prediabetes: are we moving forward? *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Oct;19(15):1663–73. doi: 10.1080/14656566.2018.1517155
46. Shubrook JH, Chen W, Lim A. Evidence for the Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Osteopath Med*. 2018 Nov;118(11):730–7. doi: 10.7556/jaoa.2018.158
47. Dugan J, Cantillep A, Newberry K, Shubrook J. A call to action on prediabetes. *JAAPA*. 2018 Oct;31(10):26. doi: 10.1097/01.jaa.0000545064.33107.8f
48. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018 Apr;122(8):1135–50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912
49. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why Should We Care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018 Oct;14(4):289–97. doi: 10.14797/mdcj-14-4-289
50. Moin T, Schmittiel JA, Flory JH, et al. Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention. *Am J Prev Med*. 2018 Oct;55(4):565–74. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.038
51. Rendell M. Pharmacotherapeutic options for prediabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jan 2;22(1):45–54. doi: 10/gq7z9h
52. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020 Nov 1;131:110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708
53. Wang GS, Hoyte C. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. *J Intensive Care Med*. 2019;34(11–12):863–76. doi: 10.1177/0885066618793385
54. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279141/>
55. Yuan X, Dai X, Liu L, et al. Comparing the effects of 6 months aerobic exercise and resistance training on metabolic control and β -cell function in Chinese patients with prediabetes: A multicenter randomized controlled trial. *J Diabetes*. 2020 Jan;12(1):25–37. doi: 10.1111/1753-0407.12955
56. Khetan AK, Rajagopalan S. Prediabetes. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):615–23. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.030
57. Ehrhardt N, Al Zaghal E. Behavior Modification in Prediabetes and Diabetes: Potential Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 Mar;13(2):271–5. doi: 10.1177/1932296818790994

58. Bell K, Shaw JE, Maple-Brown L, et al. A position statement on screening and management of prediabetes in adults in primary care in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020 Jun [cited 2023 May 29];164. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108188
59. Booth JE, Benham JL, Schinbein LE, McGinley SK, Rabi DM, Sigal RJ. Long-Term Physical Activity Levels After the End of a Structured Exercise Intervention in Adults With Type 2 Diabetes and Prediabetes: A Systematic Review. *Can J Diabetes*. 2020 Dec;44(8):680–7. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.03.012
60. Ntzouvani A, Antonopoulou S, Nomikos T. Effects of nut and seed consumption on markers of glucose metabolism in adults with prediabetes: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2019 Aug;122(04):361–75. doi: 10.1017/S0007114519001338
61. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care*. 2018 Jul;41(7):1526–34. doi: 10.2337/dc17-2222
62. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and ‘metabolic switch’: Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep;22(9):1496–510. doi: 10.1111/dom.14080
63. Pestoni G, Riedl A, Breuninger TA, et al. Association between dietary patterns and prediabetes, undetected diabetes or clinically diagnosed diabetes: results from the KORA FF4 study. *Eur J Nutr*. 2021 Aug;60(5):2331–41. doi: 10.1007/s00394-020-02416-9
64. Nowrouzi-Sohrabi P, Hassanipour S, Sisakht M, Daryabeygi-Khotbehsara R, Savardashtaki A, Fathalipour M. The effectiveness of pistachio on glycemic control and insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020 Sep;14(5):1589–95. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.052
65. Chang CR, Russell BM, Dempsey PC, Christie HE, Campbell MD, Francois ME. Accumulating Physical Activity in Short or Brief Bouts for Glycemic Control in Adults With Prediabetes and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Dec;44(8):759–67. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.10.013
66. Huang L, Fang Y, Tang L. Comparisons of different exercise interventions on glycemic control and insulin resistance in prediabetes: a network meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021 Sep;21(1):181. doi: 10.1186/s12902-021-00846-y

67. Hrubeniuk TJ, Bouchard DR, Goulet EDB, Gurd B, Sénéchal M. The ability of exercise to meaningfully improve glucose tolerance in people living with prediabetes: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Feb;30(2):209–16. doi: 10.1111/sms.13567
68. Barbosa A, Brito J, Figueiredo P, Seabra A, Mendes R. Football can tackle type 2 diabetes: a systematic review of the health effects of recreational football practice in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Res Sports Med*. 2021 May;29(3):303–21. doi: 10.1080/15438627.2020.1777417
69. Hostalek U, Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Curr Med Res Opin*. 2021 Oct;37(10):1705–17. doi: 10.1080/03007995.2021.1955667
70. Yu L, Zhai Y, Shen S. Association between vitamin D and prediabetes: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(8):e19034. doi: 10.1097/MD.00000000000019034
71. Lima CHR, Layanne LCDCL, Nogueira NDN, et al. Effects of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic individuals: a systematic review. *Nutr Hosp*. 2021 Feb;38(1):186–93. doi: 10.20960/nh.03309
72. Ancu O, Mickute M, Guess ND, Hurren NM, Burd NA, Mackenzie RW. Does high dietary protein intake contribute to the increased risk of developing prediabetes and type 2 diabetes? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2021 Jan;46(1):1–9. doi: 10.1139/apnm-2020-0396

Anexos

Anexo A

Autor	Año	Revista	SJR	RANKING	DOI
Carris et al	2019	The American Journal of Cardiology	9.989	Q1	10.1016/j.amjcard.2018.10.032
Galaviz et al	2018	Diabetes Care	6.085	Q1	10.2337/dc17-2222
Wasserman et al	2018	Circulation Research	5.715	Q1	10.1161/CIRCRESAHA.118.311912
Moin et al	2018	American Journal of Preventive Medicine	2.680	Q1	10.1016/j.amepre.2018.04.038
Rajpal et al	2020	Diabetes, Obesity and Metabolism	2.445	Q1	10.1111/dom.14080
Khetan et al	2018	Canadian Journal of Cardiology	1.660	Q1	10.1016/j.cjca.2017.12.030
Bell et al	2020	Diabetes Research and Clinical Practice	1.605	Q1	10.1016/j.diabres.2020.108188
Ibrahim et al	2018	Diabetes/Metabolism Research and Reviews	1.585	Q1	10.1002/dmrr.3021
Hrubeniuk et al	2020	Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	1.575	Q1	10.1111/sms.13567
Yau et al	2020	Nutrients	1.418	Q1	10.3390/nu12102990
Guess et al	2020	Nutrients	1.418	Q1	10.3390/nu10091245
Milenkovic et al	2021	Nutrients	1.287	Q1	10.3390/nu13041307
Ntzouvani et al	2019	British Journal of Nutrition	1.236	Q2	10.1017/S0007114519001338

Gorodeski et al	2023	Endocrinology and Metabolism Clinics of North America	1.190	Q1	10.1016/j.ecl.2022.10.007
Barbosa et al	2021	Research in Sports Medicine	1.126	Q1	10.1080/15438627.2020.1777417
Pestoni et al	2021	European Journal of Nutrition	1.061	Q1	10.1007/s00394-020-02416-9
Yuan et al	2020	Journal of Diabetes	0.949	Q2	10.1111/1753-0407.12955
Ehrhardt et al	2019	Journal of Diabetes Science and Technology	0.946	Q2	10.1177/1932296818790994
Sjöros et al	2019	Physiological Reports	0.909	Q2	10.14814/phy2.13980
Booth et al	2020	Canadian Journal of Diabetes	0.900	Q2	10.1016/j.jcjd.2020.03.012
Chang et al	2020	Canadian Journal of Diabetes	0.900	Q2	10.1016/j.jcjd.2020.10.013
Rendell et al	2018	Expert Opinion on Pharmacotherapy	0.866	Q2	10.1080/14656566.2020.1817381
Derrick et al	2021	International Journal of Environmental Research and Public Health	0.814	Q2	10.3390/ijerph18179364
Ancu et al	2021	Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism	0.762	Q2	10.1139/apnm-2020-0396
Mangan et al	2021	Expert Opinion on Pharmacotherapy	0.735	Q2	10.1080/14656566.2018.1517155
Huang et al	2021	BMC endocrine disorders	0.728	Q2	10.1186/s12902-021-00846-y
Hostalek et al	2021	Current Medical Research and Opinion	0.689	Q2	10.1080/03007995.2021.1955667
Nowrouzi-Sohrabi et al	2020	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	0.684	Q3	10.1016/j.dsx.2020.07.052

Yu et al	2020	Medicine	0.590	Q2	10.1097/MD.00000000000019034
Di Giuseppe et al	2021	Minerva Endocrinology	0.406	Q3	10.23736/s2724-6507.21.03405-9
Pascual et al	2021	Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion	0.350	Q3	10.1016/j.endien.2020.10.008
Shubrook et al	2018	Journal of Osteopathic Medicine	0.335	Q2	10.7556/jaoa.2018.158
Lima et al	2020	Nutrición Hospitalaria	0.310	Q3	10.20960/nh.03309
Zand et al	2018	Methodist DeBakey Cardiovascular Journal	0.279	Q3	10.14797/mdcj-14-4-289
Dugan et al	2018	JAAPA	0.225	Q4	10.1097/01.jaa.0000545064.33107.8f

