



FIDIAS

Prevención Primaria de Diabetes Tipo 2

Estado actual del conocimiento
Resumen Ejecutivo

Prevención Primaria de Diabetes Tipo 2

Estado actual del conocimiento

FIDIAS: Foro Interdisciplinario sobre Diabetes en Argentina

Coordinador:

Dr. Juan José Gagliardino (CENEXA).

Integrantes:

Dra. Adriana Álvarez (Hospital Italiano).

Dr. Ricardo Basile (Sociedad Argentina de Nutrición).

Dra. Valeria Bertaina (ANMAT).

Lic. Joaquín Caporale (CENEXA).

Dr. Mario Castelli (Confederaciones de Farmacia).

Dr. Luis Giménez (OMINT).

Dr. Enrique Guntsche (Universidad de Cuyo).

Dr. León Litwak (Sociedad Argentina de Diabetes).

Dr. Gabriel Lijteroff (Federación Argentina de Entidades de Lucha Contra la Diabetes).

Dra. Florencia Masciottra (ANMAT).

Dr. Isaac Sinay (Asesor Médico).

RESUMEN

La prevalencia de diabetes, especialmente la diabetes tipo 2 (DMT2), aumenta continuamente a nivel mundial, y su control deficiente genera complicaciones graves que reducen la calidad de vida de quienes la padecen y elevan sus costos de atención. En Argentina, la diabetes afecta al 8,5% de la población adulta y alrededor del 66% de las personas con diabetes padecen complicaciones crónicas que incrementan los costos de su atención.

Dada esta situación, sería razonable pensar que para disminuir su impacto socioeconómico, deberíamos mejorar la eficacia del tratamiento de las personas con diabetes y simultáneamente prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas con alto riesgo de padecerla.

Como la determinación de la glucemia en población general no es costo-efectiva para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes, se han desarrollado cuestionarios basados en la identificación de diversos factores de riesgo (edad, índice de masa corporal e historia familiar de diabetes) y la adjudicación de un puntaje de riesgo. Algunos de estos cuestionarios han probado tener una sensibilidad y especificidad diagnóstica similar a la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

En función de los resultados obtenidos, existe acuerdo en que los cuestionarios son útiles para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes y su empleo no produce impactos psicológicos importantes o duraderos en la población encuestada.

Para prevenir el desarrollo de diabetes en las personas en riesgo, pueden utilizarse estrategias no farmacológicas y farmacológicas. Las primeras, consistentes en adopción de un plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física, logran hasta un 58% de prevención y han demostrado ser efectivas en distintas poblaciones (Suecia, China, Finlandia, Norteamérica e India). Su efecto preventivo se mantiene hasta 10 años después de la intervención.

Dentro de las intervenciones farmacológicas, la metformina, inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose) y tiazolidinedionas han demostrado su eficacia preventiva, que en general es menor que la de los cambios de estilo de vida

Los estudios económicos concuerdan que tanto la detección por encuestas como las intervenciones preventivas son costo-efectivas.

En función de estas evidencias, podemos concluir que:

- Existe una población con alto riesgo de desarrollar DMT2 sobre la que se puede intervenir efectivamente para prevenir o retrasar dicho desarrollo.
- El empleo de cuestionarios para identificar personas con riesgo de desarrollar diabetes es costo-efectivo y su implementación no implica daños psicológicos importantes para la población encuestada.
- En personas con alto riesgo de desarrollar DMT2, las intervenciones sobre el cambio de estilo de vida y la administración de ciertas drogas previene/retrasa significativamente dicho desarrollo en forma costo-efectiva.

En consecuencia, el grupo FIDIAS estima que la implementación de programas de prevención primaria de DMT2 basados en los principios descriptos beneficiaría a las personas, a la comunidad y a la Salud Pública y Privada de países en desarrollo como la Argentina.

ANTECEDENTES

La prevalencia de diabetes, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), aumenta continuamente a nivel mundial, y su control deficiente genera complicaciones graves que reducen la calidad de vida de quienes la padecen y elevan sus costos de atención (Gruber et al., 1997; Jonsson, 1998).

En Argentina, la diabetes afecta al 8,5% de la población adulta (Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, 2006) y aproximadamente el 50% de ellos desconoce su condición. El 20-30% de quienes conocen su enfermedad no reciben ningún tratamiento y el 68% es diagnosticado incidentalmente, generalmente debido a la manifestación de complicaciones crónicas. Consecuentemente, alrededor del 66% de las personas con diabetes padecen complicaciones crónicas (Gagliardino & Olivera, 1997).

La evidencia disponible muestra que el control ade-

cuado de la glucemia y de los factores de riesgo asociados a la diabetes previene el desarrollo y progresión de complicaciones (DCCT, 1993; UKPDS 33, 1998) en forma costo-efectiva (Eastman et al., 1997). La efectividad de la prevención depende, en gran medida, de la calidad de atención brindada a las personas con diabetes. Desafortunadamente, dicha atención en general no es óptima (Chan et al., 2009), por lo que aumentan las complicaciones y consecuentemente las hospitalizaciones, responsables del 50% de los costos directos médicos (Gagliardino et al., 2004; Olivera et al., 1991) y de los costos indirectos (Olivera et al., 1991).

Dado que el control actual de las personas con diabetes a nivel mundial no resulta satisfactorio, sería razonable pensar que para disminuir su impacto socioeconómico en el siglo XXI, deberíamos no solamente mejorar la eficacia del tratamiento de las personas con diabetes, sino también prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas con alto riesgo de padecerla (Davies et al., 2004). Cabe consignar que el número de personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 es similar al de las personas con diabetes (Williamson et al., 2004).

Prevenir la diabetes implica conocer las causas que facilitan su desarrollo y poder modificarlas. En este sentido, sabemos que la prevalencia de diabetes mostró un aumento paralelo de la obesidad y se estima que ella es responsable de hasta un 75% del riesgo de desarrollar DMT2 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). El sedentarismo es otro factor importante que contribuye a la epidemia de diabetes, y favorece el desarrollo de sobrepeso/obesidad, prediabetes y DMT2 (Hayes et al., 2008).

El programa de prevención debería comenzar por la identificación de personas con alto riesgo para desarrollar DMT2, tales como personas con sobrepeso/obesidad, con al menos un familiar con DMT2 o con diabetes gestacional previa (Madden et al., 2008). La historia natural de la DMT2, que incluye un período previo de tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y glucemia en ayunas alterada (GAA), brinda una gran oportunidad para actuar sobre esta población.

La evidencia internacional muestra que se ha logrado prevenir el desarrollo de la DMT2 en países con diferentes características étnicas, socioeconómicas y organización de sus sistemas de salud. Por lo tanto, la implementación efectiva de programas de prevención primaria de DMT2 representa una oportunidad única para reducir su incidencia y la de sus complicaciones, mediante una acción conjunta de los diferentes niveles de atención y de la Salud Pública.

El éxito de la implementación de las medidas de prevención en gran escala requiere mejorar la relación medico-paciente, como así también implementar estrategias de salud pública innovadoras que permitan trasladar los resultados de la investigación a la práctica asistencial (Burnet et al., 2006). Según el Center for Disease Control and Prevention Primary Prevention Working Group (2004), para lograr ese objetivo se debe determinar:

- la forma más efectiva y eficiente de identificar subgrupos y personas en riesgo para modificar su estilo de vida,
- el método más apropiado para lograr y sostener estos cambios,
- los cambios en el sistema y las políticas necesarias para alentar y sostener intervenciones en el estilo de vida,
- los roles y responsabilidades del médico, del sistema de salud y de la Salud Pública en la prevención primaria,
- los análisis económicos (costos absolutos y valor de las

intervenciones) y

- los aspectos éticos de estas intervenciones.

Con el objetivo de facilitar la toma de decisiones y lograr la implementación de un programa efectivo para prevenir el desarrollo de DMT2, a continuación describiremos brevemente las evidencias disponibles en la literatura internacional.

▷ RIESGO DESARROLLAR DIABETES

Dado que la determinación de la glucemia en población general no es costo-efectiva, se han desarrollado cuestionarios basados en la identificación de diversos factores de riesgo para el desarrollo de la DMT2 y la adjudicación de un puntaje de riesgo. Algunos de estos cuestionarios han probado tener una sensibilidad y especificidad diagnóstica similar a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (Glumer et al., 2004).

Esta estrategia de identificación de personas en riesgo es más simple y económica que la determinación de glucemia capilar aleatoria (Engelgau et al., 1995), de fructosamina (Guillausseau et al., 1990), de hemoglobina glicada (HbA1c) (Forrest et al., 1987) o de glucosuria (Hanson et al., 1993).

Dichos cuestionarios están basados en la identificación de factores de riesgo tradicionales tales como edad, índice de masa corporal (IMC) e historia familiar de diabetes, con el agregado en algunos casos del perfil lipídico. Su utilidad y efectividad se evalúa en función de su precisión, disponibilidad y costo. A continuación describiremos brevemente alguno de ellos.

En 1992, Lindström y Tuomilehto elaboraron un cuestionario (FINDRISK) para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes sin utilizar pruebas de laboratorio (Lindström & Tuomilehto, 2003). Como variables categóricas, incluyeron edad, IMC, circunferencia de cintura, tratamiento previo o actual de hipertensión, práctica de actividad física y consumo diario de frutas y vegetales. Con este cuestionario evaluaron prospectivamente (5 años) la aparición de diabetes en 4.435 personas. La sensibilidad y especificidad diagnóstica del FINDRISK fue del 81 y 76%, respectivamente (cohorte de 1992). Los autores concluyeron que su cuestionario era una herramienta simple, rápida, económica y reproducible para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes.

El cuestionario de Glümer y colaboradores (2004) se desarrolló con un objetivo similar, buscando una sensibilidad diagnóstica del 75%. Con él encuestaron una muestra poblacional (Inter99 study) de 6.784 personas de 30-60 años de edad, a la que le hicieron una prueba de sobrecarga oral con glucosa. El puntaje diagnóstico se obtuvo mediante regresión logística múltiple y el valor de corte obtenido se validó empleando un grupo de pacientes incluido en el Danish Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care pilot study (ADDITION).

Los resultados obtenidos demostraron que edad, género, IMC, hipertensión conocida, práctica de actividad física e historia familiar de diabetes estaban asociados en forma significativa ($p < 0,05$) e independientemente con diabetes no diagnosticada. La sensibilidad, especificidad y el porcentaje de personas que requería una segunda prueba fue 76, 72 y 29%, respectivamente. Estos resultados sugieren que este cuestionario es útil y costo-efectivo para identificar personas

en riesgo de desarrollar diabetes.

Empleando su propio cuestionario, Balkau y colaboradores concluyeron que la adiposidad y la glucemia basal son los mejores predictores clínico y bioquímico, respectivamente, mientras que los polimorfismos genéticos tienen poco poder predictivo (Balkau et al., 2008).

Hippisley-Cox y colaboradores (2009) elaboraron recientemente un cuestionario (QDScore) para estimar el riesgo a 10 años de desarrollar DMT2 en poblaciones con diferentes etnias y condición socioeconómica de Inglaterra y Gales. El puntaje de riesgo obtenido se validó en una muestra de 1.232.832 pacientes provenientes de 176 unidades de atención. Los resultados se evaluaron mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. Las variables predictivas incluidas en el modelo final fueron etnicidad, edad, género, IMC, tabaquismo, historia familiar de diabetes, puntaje de privación de Townsend, hipertensión tratada, enfermedad cardiovascular y uso actual de corticosteroides; el punto final fue la manifestación de DMT2 registrada en la historia clínica del médico general.

Los resultados mostraron grandes variaciones en la incidencia de diabetes según grupos étnicos (blancos menos que personas provenientes de Bangladesh, Pakistán, India, África [negros] y China).

Los autores concluyen que el QDScore es el primer algoritmo que predice el riesgo de desarrollar diabetes a 10 años sobre la base de deprivación social y etnicidad. El algoritmo no requiere el empleo de pruebas de laboratorio y el público puede completar el cuestionario a través de la web.

Con objetivos, indicadores y metodología similares a los ya descritos, se han desarrollado otros cuestionarios cuya descripción omitimos por razones de espacio y que el lector interesado puede consultar (Griffin et al., 2000; Schmidt et al., 2005; Ramachandran et al., 2005; Aekplakorn et al., 2006; Al-Lawati & Tuomilehto, 2007; Schwarz et al., 2009).

Posible impacto de la implementación de estrategias de identificación de personas en riesgo sobre los encuestados

A pesar de los beneficios del uso de cuestionarios para identificar personas en riesgo a nivel comunitario, persisten algunas dudas sobre su posible impacto psicológico sobre los encuestados (Glumer et al., 2006), que debería verificarse antes de su utilización masiva (Wareham et al., 2001). Aunque hay estudios que destacan el efecto perjudicial debido a diagnósticos erróneos (Genuth et al., 1978), actitudes negativas en personas con riesgo identificadas mediante su uso (Bullimore et al., 1997) y disminución de la sensación de salud relacionada con falsos positivos (Kerbel et al., 1997), la mayoría de los estudios sugiere que el impacto psicológico es menor y de corta duración (Eborall et al., 2007). Algunos estudios prospectivos destacan la naturaleza cambiante de la percepción de los participantes de programas de pesquaje de DMT2: a medida que progresa el estudio (French et al., 2009); habría una adaptación psicológica progresiva que permite explicar el bajo grado de ansiedad detectado tanto en los participantes en general (Sandbaek et al., 2008) como en aquellos identificados como personas con diabetes. No obstante, es una obligación ética considerar que según algunos estudios, el diagnóstico de diabetes puede producir una percepción de disminución de la salud (Kerbel et al., 1997), del humor (Rajala et al., 1997), que los resultados positivos generan ansiedad y que algunas de las personas con mayor riesgo se muestran reticentes a continuar el estudio.

En general, los participantes describen al pesquaje de diabetes como “una cosa buena” que permite el diagnóstico de la enfermedad en un estadio temprano y probablemente más susceptible al tratamiento.

La ansiedad generada por la simple invitación a participar en una encuesta aumenta en las personas con resultados positivos, lo que sugiere el efecto adverso del diagnóstico de diabetes (Park et al., 2008); sin embargo, la revisión sistemática de los estudios del impacto psicológico al recibir información sobre riesgo muestra que el nivel de ansiedad no estaba aumentado en el largo plazo (mayor a un mes). La respuesta psicológica pareciera seguir este comportamiento mientras la diabetes es asintomática, pero cuando las exigencias y el tratamiento de la enfermedad tienen mayor complejidad, la ansiedad puede combinarse con depresión (Palinkas et al., 1991; Peyrot et al., 1997). Ese grado de ansiedad que parece inevitable, puede ser un atributo positivo que contribuye a aumentar la motivación para un cambio de comportamiento.

Muchos participantes a los que se les diagnosticó una TGA o GAA manifiestan su intención de no cambiar su estilo de vida actual, lo que sugiere que desconocen el riesgo de desarrollar diabetes y patologías macrovasculares. Esto indicaría una falta de comprensión del mensaje profesional y destaca la necesidad de una campaña de información amplia y clara previa a la implementación de estos pesquajes (Wylie et al., 2002) para preservar sus beneficios (Marteau et al., 1996; Peel et al., 2004). Complementariamente, y para lograr una alta convocatoria al invitar a la población a participar en estos pesquajes, es importante destacar los beneficios para la población y los beneficios individuales y evitar la mención de posibles efectos adversos. La información sobre tipo y frecuencia de resultados desfavorables o indeseables puede desalentar la participación (Domenighetti et al., 2000), particularmente en los sectores sociales más carenciados (Raffle, 2001). Por lo tanto, el agregado de información que relacione al pesquaje con beneficios a largo plazo y peligros inmediatos desalienta a este grupo social cuya preocupación en general y en relación a la salud en particular está centrada más en el presente que en el futuro. Por el contrario, las invitaciones que promueven la autonomía individual, aumentan la motivación de quienes aceptan participar para reducir los riesgos señalados; esta situación se da con mayor frecuencia en los grupos con menos carencias..

El estado de ansiedad de los familiares de encuestados con diagnóstico de diabetes fue menor un año más tarde que al momento de recibir el cuestionario y de escasa importancia clínica. No existe evidencia para sostener que la participación de familiares de personas con diabetes en programas de pesquisa resulta en un estado de ansiedad sostenido en el tiempo y de reducción de la sensación de bienestar (Farmer et al., 2003).

◉ PREVENCIÓN PRIMARIA DE DIABETES TIPO 2: EVIDENCIA INTERNACIONAL. ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

INTERVENCIÓN SOBRE EL ESTILO DE VIDA

La prevención primaria de la diabetes implica el control de los factores de riesgo modificables. Por sus características, la diabetes es una condición ideal para enfocarse en los cambios sobre el estilo de vida (plan de alimentación y actividad física). Un punto importante a considerar es que dicho estilo está

fuertemente relacionado con aspectos culturales y sociales y por lo tanto, para optimizar los resultados de los programas de prevención, es indispensable tenerlos en cuenta (Harris et al., 2000).

Los estudios de intervención sobre el estilo de vida coinciden en demostrar que con cambios moderados se puede reducir la progresión de la TGA a diabetes en un 50-60% (Hussain et al., 2007). Como veremos a continuación, la implementación de estas intervenciones en personas con TGA demostró ser efectiva en las poblaciones de Suecia, China, Finlandia, Norteamérica e India.

Los principales factores de riesgo modificables son la obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), en especial con acúmulo de grasa visceral (aumento del perímetro de cintura), La falta de práctica regular de actividad física (sedentarismo) y un plan de alimentación no saludable. En consecuencia, varios programas de prevención han centrado sus recomendaciones en el cambio del estilo de vida solo o asociado al uso de drogas (Davies et al., 2004).

Estudio Malmö: este estudio desarrollado en Suecia, incluyó personas con TGN, TGA y con DMT2 divididas en forma no aleatoria en dos grupos (DMT2 y TGA) en los que realizaron cambios en el estilo de vida y otros dos grupos de no intervención (personas con TGA y TGN) (Eriksson et al., 1991). A un tercio de los pacientes se les ofreció ayuda para controlar las enfermedades cardiovasculares o el alcoholismo. Los resultados obtenidos mostraron una variación según la edad y el género con menor mortalidad en hombres menores de 40 años por alcoholismo y en mujeres de igual edad por cáncer. Al cabo de 12 años de seguimiento, la mortalidad cardiovascular y general en las personas con TGA tratadas con plan de alimentación y actividad física fue similar a la del grupo de personas con TGN (6,5 vs. 6,2% personas/años de riesgo). Estos valores de mortalidad fueron menores que los observados en el grupo de personas con TGA que no recibieron intervención (14% personas/años de riesgo). La disminución de la mortalidad se correlacionó con la disminución del peso y el aumento de la actividad física.

Los resultados indican que el tratamiento agresivo para disminuir la hiperglucemia y la hipertensión disminuyen las complicaciones micro y macrovasculares (Burnet et al., 2006).

Estudio Da Qing (Pan et al., 1997): su objetivo fue determinar si el plan de alimentación y la actividad física eran capaces de retardar, en personas TGA, el desarrollo de DMT2, sus complicaciones micro y macrovasculares y el exceso de mortalidad atribuible a ellas. El estudio se desarrolló en 33 clínicas de Da Qing (China) e incluyó 110.660 hombres y mujeres entre los cuales se identificaron 577 personas con TGA que se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: control, tratados con plan de alimentación, con práctica regular de actividad física y con combinación de estos dos últimos. En cada grupo se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) cada 2 años durante 6 años para identificar a aquellos que desarrollaban DMT2.

Los resultados demostraron a los 6 años una incidencia acumulativa de diabetes del 67,7% en el grupo control vs. 43,8% en el grupo plan de alimentación, 41,1% en el grupo de actividad física y 46,0% en el de tratamiento combinado ($P < 0.05$).

El análisis ajustado por diferencias en valores basales de IMC y glucemia en ayunas demostró que el plan de alimentación

produjo una reducción del 31% ($p < 0,03$) del riesgo de desarrollar diabetes, la actividad física un 46% ($p < 0,0005$) y la intervención combinada de plan de alimentación y actividad física un 42 % ($p < 0,005$).

En las personas que no desarrollaron diabetes, los cambios de peso variaron entre un aumento de 0,93 kg a una reducción (1,77 kg). Este cambio modesto en el peso sugiere que la actividad física es el factor más importante (Burnet et al., 2006).

En función de estos resultados, los autores concluyeron que en personas con TGA el plan de alimentación y/o actividad física disminuye significativamente la incidencia de diabetes durante un periodo de 6 años.

Estudio de Prevención de Diabetes (DPS) (Lindström et al., 2003): en este estudio desarrollado en Finlandia se evaluó el efecto a corto y largo plazo de cambios en la conducta alimentaria y la práctica de actividad física sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. El estudio incluyó 522 personas de edad media, con sobrepeso y TGA, divididos aleatoriamente en: a) grupo con controles y cuidados habituales y b) grupo con intervención intensiva en el estilo de vida.

La intervención consistió en reducir el peso corporal (más de 5%), las grasas totales y las saturadas, y aumentar la práctica regular de actividad física (30 min/día) y la ingesta de fibras (15 g/1.000 kcal).

El grupo control recibió consejo dietético y de actividad física general en la visita inicial más un control médico anual. Las personas del grupo intervención recibieron consejo dietético individualizado a través de una nutricionista. Complementariamente, se les proveyó entrenamiento (circuitos de resistencia) y se les aconsejó aumentar la actividad física. La intervención fue más intensiva durante el primer año, seguida por un periodo de mantenimiento.

Luego de 6 años de seguimiento, se observó en el grupo de intervención una reducción del 58% del desarrollo de diabetes. En este grupo también se registraron mejorías significativas en cada uno de los objetivos buscados. Al año y a los 3 años, las reducciones del peso fueron de 4,5 y 3,5 kg en el grupo intervención y 1,0 y 0,9 kg en el grupo control. Los cambios en los valores de glucemia y lipemia fueron significativamente mayores en el grupo intervención.

En función de estos resultados, los autores concluyeron que las intervenciones intensivas para lograr estilos de vida saludables (plan de alimentación y práctica regular de actividad física) mejoraron los parámetros clínicos y bioquímicos registrados y redujeron significativamente el riesgo de desarrollar diabetes. En consecuencia, sugieren que este tipo de intervenciones es una opción factible y efectiva para prevenir la DMT2 que debería implementarse en el nivel primario de atención.

Estudio de Prevención de Diabetes (DPP) (The Diabetes Prevention Program, 1999): en este estudio aleatorio desarrollado en EEUU se probaron estrategias farmacológicas y no farmacológicas para prevenir o retardar el desarrollo de DMT2 en personas con TGA y GAA.

Los grupos de tratamiento fueron:

- 1- Grupo control: no intervención.
- 2- Grupo de intervención intensiva sobre estilo de vida: su objetivo era lograr y mantener una reducción del peso inicial no menor al 7% mediante un plan de alimentación saludable y práctica de actividad física moderada como

correr o andar en bicicleta, al menos 150 min/semana. Dada la dificultad para alcanzar los objetivos propuestos, durante el estudio se desarrollaron actividades individuales y grupales flexibles y adaptadas a las pautas culturales. Los participantes tuvieron 16 sesiones con especialistas en nutrición, entrenamiento y modificación de estilo de vida durante las primeras 24 semanas del estudio y luego contactos mensuales.

3- Grupo de metformina o placebo combinado con recomendaciones estándar sobre plan de alimentación y actividad física que incluyeron la entrega de información escrita, una sesión individual de 20-30 min referida al plan de alimentación, actividad física (30 min, 5 días/semana) y recomendaciones respecto al consumo de alcohol y cigarrillos.

4- Grupo de troglitazona: este grupo se interrumpió debido a la hepatotoxicidad de la droga.

Los resultados demostraron que al cabo de 2,8 años hubo una reducción relativa del 58% en la progresión de la TGA a DMT2 en el grupo de estilo de vida comparado con el grupo control, y una reducción del 31% en el grupo tratado con metformina.

Programa Indio de Prevención de Diabetes (Ramachandran et al., 2006): en este estudio participaron personas con TGA y se compararon los valores registrados en la presión arterial, los lípidos, la circunferencia de cintura y el electrocardiograma al inicio y luego de tres años de seguimiento en 3 diferentes grupos conformados en forma aleatoria: control, con cambios del estilo de vida y tratados con metformina.

Los resultados obtenidos mostraron:

- una prevalencia aumentada del riesgo cardiovascular en personas indio-asiáticas con TGA;
- las modificaciones del estilo de vida y metformina disminuyeron un 28% el riesgo de desarrollar diabetes en el periodo estudiado;
- las alteraciones cardiovasculares fueron menores en los grupos con intervención, especialmente en el grupo tratado con metformina;
- los cambios en el estilo de vida y la administración de metformina mejoraron el perfil lipídico pero no la hipertensión.

OTROS EJEMPLOS DE ESTUDIOS DE PREVENCIÓN MEDIANTE CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

Programa de Prevención de Diabetes del Gran Triangulo Verde (Laatikainen et al., 2007): su objetivo fue determinar la factibilidad, aplicabilidad y eficacia de los programas de prevención primaria en el nivel primario de atención. Para ello se implementó el plan en un pueblo rural de Australia con modestos recursos. Participaron 311 personas de 40-75 años de edad asistidas en el nivel de atención primaria, con riesgo moderado a severo de desarrollar DMT2, a los que se administró un programa de educación estructurado con seis sesiones de 90 min cada una durante 8 meses. Dictaron las clases enfermeras entrenadas (basado en el modelo finlandés descripto anteriormente). Los indicadores principales (peso, altura, circunferencia de cintura, glucemia plasmática en ayunas y lípidos, PTOG, presión arterial, medidas de distress psicológico y variables generales de salud) se verificaron al inicio, a los 3 y 12 meses.

Al cabo de tres meses de intervención se observó una disminución significativa del IMC, de la circunferencia de cintura, del colesterol total y LDL, una reducción menor de los triglicéridos pero no en los valores de colesterol-HDL,

glucemia y presión arterial.

A los 12 meses se registró una disminución del peso (2,52 kg), de la circunferencia de cintura (4,17 cm), de la glucemia plasmática en ayunas (0,14 mmol/l) y 2 hs. post-ingesta (0,58 mmol/l), del colesterol total (0,29 mmol/l) y colesterol-LDL (0,25 mmol/l, de los triglicéridos (0,15 mmol/l) y de la presión diastólica (2,14 mmHg). Los indicadores psicológicos también mostraron una mejoría significativa.

Estos resultados demuestran que es factible implementar un programa de prevención primaria de DMT2 basado en cambios de estilo de vida en el nivel primario de atención. Los resultados obtenidos son comparables a los observados en los estudios clínicos controlados.

Impacto de cambios en el estilo de vida en personas con TGA (Oldroyd et al., 2006): el objetivo primario de este estudio fue verificar el efecto de inducir cambios en el estilo de vida sobre indicadores antropométricos, consumo de nutrientes, tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina en personas con TGA. Participaron 78 personas con TGA, divididas aleatoriamente en un grupo control y otro de intervención (cambios estilo de vida) durante 2 años. Las mediciones se repitieron a los 6, 12 y 24 meses. Los resultados obtenidos al cabo de 24 meses mostraron en el grupo intervención:

- una reducción significativa del consumo total de grasas (delta intervención - delta control = -17,9 g/día);
- una disminución significativa del peso corporal a los 6 (-1.6 kg) y a los 24 meses de seguimiento (-3.3 kg);
- un aumento de la sensibilidad a la insulina (medida mediante test breve de tolerancia a la insulina) luego de 12 meses (0.52 g/min).

Modificación de factores de riesgo cardiovascular consecutivos a cambios de estilo de vida implementados en el nivel primario de atención (Eriksson et al., 2006): Se implementó un programa de prevención en el nivel primario de atención basado en práctica de actividad física y consejo dietético seguido de visitas programadas. El estudio incluyó personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Los resultados obtenidos al cabo de un año mostraron un efecto favorable en varios factores de riesgo cardiovascular y en la calidad de vida.

EFFECTO AISLADO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA

Pocos estudios han evaluado el efecto de la actividad física en forma independiente de otras modificaciones del estilo de vida; a continuación describiremos los resultados de una revisión sistemática de estudios controlados en los que se verificó dicho efecto sobre la glucemia y el riesgo de desarrollar DMT2 en personas con TGA o GAA.

De los 279 estudios potencialmente relevantes registrados en MEDLINE (1966-2006) y EMBASE (1980-2006), sólo 8 cumplieron los criterios de inclusión (estudios controlados desarrollados en personas con TGA). Siete de ellos utilizaron una intervención múltiple del estilo de vida, incluyendo actividad física, plan de alimentación y reducción de peso, y uno empleó una intervención consistente en educación estructurada. Como punto final, cuatro estudios evaluaron la incidencia de diabetes durante el estudio y cuatro se basaron en la glucosa plasmática a las 2 hs post-carga.

En los primeros (Pan et al., 1997; Knowler et al., 2002; Lindström et al., 2003; Eriksson et al., 1991), el riesgo de diabetes se redujo en un 50% (42-63%), pero como se

reportó un pequeño cambio en los niveles de actividad física, la reducción en el riesgo de diabetes podría atribuirse a otros factores.

Los datos de 20 estudios longitudinales de cohorte mostraron que la práctica regular de actividad física (nivel moderado a intenso) reduce sustancialmente el riesgo de DMT2 en un 20-30%. Esta reducción sería más elevada en personas con mayor riesgo de desarrollar diabetes (obesos, familiares de personas con diabetes o con TGA). En adultos con TGA o con alto riesgo de ECV, el aumento moderado de la intensidad de la actividad física durante 150 min por semana, redujo el riesgo de progresión a diabetes; este efecto fue mayor cuando se asoció con pérdida de peso. Un nivel de actividad física regular de intensidad leve podría ser suficiente para personas con menor riesgo (Gill JM et al, 2008).

El objetivo del trabajo de Delahanty y colaboradores (2006) fue identificar las variables psicológicas capaces de predecir el nivel de actividad física alcanzable en una intervención sobre estilo de vida. Participaron 293 personas seleccionadas aleatoriamente en la rama del Diabetes Prevention Program (DPP) con cambios de estilo de vida; 274 participantes (94%) completaron los cuestionarios iniciales para verificar el cambio de grado de actividad física (PAL), auto-evaluación de ejercicio, estrés percibido, depresión y ansiedad.

En la evaluación inicial, los niveles mayores de actividad física (PAL) desarrollados en el tiempo libre se correlacionaron con mayor predisposición para cambiarla ($r=0.44$, $P<0.0001$), mejor autoevaluación del ejercicio ($r=0.18$, $P=0.002$) y menor nivel de estrés percibido ($r \leq 0.16$, $P=0.009$), depresión ($r \leq 0.18$, $P=0.003$) y ansiedad ($r \leq 0.14$, $P=0.03$); se verificaron correlaciones similares al año y al final del estudio.

El análisis multivariado de los datos demostró que ser hombre, tener menor IMC, mayor predisposición para cambios en el PAL, mayor autoevaluación del ejercicio, menor percepción de estrés, depresión y ansiedad, son predictores efectivos del nivel de PAL a alcanzar en estudios de este tipo.

En el estudio de Donahue y colaboradores (2006) se encuestaron personas en riesgo para desarrollar diabetes atendidos en el nivel primario de atención. Su objetivo fue:

- describir hábitos de actividad física, sus estímulos y barreras;
- identificar características asociadas con mayor actividad física, y
- desarrollar y evaluar las propiedades psicométricas de un instrumento para medir factores que influyen en la práctica de actividad física.

El estudio fue de tipo transversal, incluyendo una muestra de 522 adultos de alto riesgo atendidos en 14 centros de nivel primario de Carolina del Norte (EE.UU), a los que se les envió por correo una encuesta de actividad física, sus estímulos y barreras. El estatus de riesgo se determinó mediante el cuestionario de la American Diabetes Association. Se verificó la no adherencia a la actividad física, tratando de identificar tres grupos de obstáculos:

- a) influencias individuales (falta de interés, baja prioridad a la promoción de la salud, síntomas de depresión, limitaciones físicas, tabaquismo y sexo femenino),
- b) influencias sociales (falta de apoyo de amigos y familiares),
- c) influencias ambientales (condiciones climáticas y acceso y disponibilidad de sitios para la actividad).

De las 258 personas que respondieron (tasa de respuesta

56%), 56% manifestaron realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o vigorosa. Un mayor nivel educativo fue un predictor demográfico significativo de dicha práctica (OR 1,72; 95% IC 1,08–2,75). Se presumió que en sectores con menor nivel educativo sería necesario otro tipo de intervención.

Era menos probable que los participantes fueran activos si planteaban que la actividad física era de baja prioridad (OR 0,45; 95% IC 0,23–0,89), si le preocupaban sus lesiones (OR 0,42; 95% IC 0,25–0,69) o si tenían dificultad para encontrar tiempo para practicar actividad física (OR 0,38; 95% IC 0,17–0,87).

Estos resultados sugieren que personas en riesgo para desarrollar diabetes que priorizan la actividad física, que encuentran tiempo para practicarla y que están menos preocupados por sus lesiones, tiene mayores posibilidades de ser físicamente activos. En consecuencia, la atención en el nivel primario y las intervenciones comunitarias deben apuntar a estas áreas para incrementar la actividad física en pacientes sedentarios con riesgo de desarrollar diabetes.

Recientemente, Simmons y colaboradores (2008) evaluaron durante 1 año la asociación entre cambios en el consumo de energía por actividad física (PAEE), movimiento corporal total (cantidad diaria), aptitud aeróbica (consumo máximo de oxígeno (VO_{2max})) y riesgo metabólico en personas con historia familiar de diabetes. Para ello midieron esos parámetros en 365 hijos de personas con DMT2 al inicio y al año ($n=321$) del estudio ProActive. Se calculó el riesgo metabólico considerando los valores estandarizados para circunferencia de cintura, triglicéridos en ayunas, insulinemia, glucemia, presión arterial y la inversa del colesterol-HDL.

Al año de inicio del estudio, se registraron los siguientes cambios: aumento de la actividad (0.01 unidades PAEE $\text{kJ kg}^{-1} \text{ día}^{-1}$) y del movimiento corporal total (promedio 9,848 cuentas/día). El cambio en el movimiento corporal total ($\beta \leq 0.066$, $p=0.004$) y aptitud aeróbica ($\beta \leq 0.056$, $p=0.003$) se asoció con mejoría en el riesgo metabólico, independientemente de la edad, género, tabaquismo, estatus socioeconómico y fenotipo basal. Los beneficios de la aptitud aeróbica se reflejaron en una mejoría de la glucemia, la insulinemia y el colesterol-HDL, pero no en la presión arterial.

Estos resultados muestran que en esta cohorte, pequeños aumentos en la actividad y la aptitud aeróbica se asocian con una reducción en el riesgo metabólico.

La reciente revisión sistemática de Cochrane realizada por Orozco y colaboradores (2008) evaluó los efectos de la actividad física sola o asociada a dieta para prevenir la DMT2. Para ello seleccionó estudios aleatorios y controlados en los que se evaluó la intervención de la actividad física vs. atención estándar, dieta más actividad física vs. atención estándar o actividad física vs. dieta, en personas con riesgo alto de desarrollar diabetes. Como puntos finales evaluaron la incidencia de diabetes o la aparición de complicaciones asociadas.

La revisión mostró que las intervenciones educativas basadas en actividad física y dieta son efectivas para reducir la incidencia de DMT2 en personas con TGA y síndrome metabólico. Aunque heterogéneas, las intervenciones fueron efectivas en distintos ámbitos pero se desconoce si los resultados pueden transferirse a condiciones diferentes a las obtenidas en un estudio clínico.

Los efectos beneficiosos se encontraron en todos los estudios

excepto dos (Oldroyd 2006; Wing 1999): en el primero porque muchas personas del grupo control hacían actividad física, y en el segundo porque una baja proporción de personas tuvieron cambios en el comportamiento a largo plazo.

Algunos estudios mostraron que el efecto de la intervención de actividad física y dieta persiste aún después de terminada la intervención. Aunque pareciera no ser efectivo, no hubo conclusiones firmes acerca del empleo aislado de la actividad física para prevenir la diabetes, ya que había sólo dos estudios disponibles.

La conclusión final es que las intervenciones de estilo de vida en personas con riesgo son al menos tan efectivas como las intervenciones farmacológicas para prevenir la DMT2 (Gillies et al., 2007).

EFFECTO AISLADO DEL PLAN DE ALIMENTACIÓN

El consejo alimentario por parte de los profesionales de salud puede tener un papel importante en la prevención y manejo de la DMT2. El sobrepeso y la obesidad están estrechamente asociados con esta enfermedad, y el consejo individual junto con la promoción de la práctica regular de actividad física son importantes tanto para perder peso como para mantener el peso adecuado (Hunking et al., 2006).

El estudio de Swinburn y colaboradores (2001) intentó determinar si la reducción en la ingesta de grasas en personas con TGA puede reducir el peso corporal y mejorar la glucemia a largo plazo.

Para ello se controló durante 5 años los resultados obtenidos en personas con TGA (perteneciente al Workforce Diabetes Survey), elegidas en forma aleatoria y sometidas a una dieta reducida en grasas ad libitum versus otro con dieta habitual. El grupo con dieta reducida en grasas asistió a sesiones mensuales de educación en pequeños grupos durante 1 año. El peso corporal y la PTOG se controlaron en 136 participantes en la visita inicial, a los 6 meses y al año (final de la intervención), con seguimiento a 2 años (n = 104), 3 años (n = 99) y 5 años (n = 103).

El grupo de dieta reducida en grasas redujo el peso corporal ($P < 0.0001$), observándose la mayor diferencia al año (-3,3 kg) y progresivamente menos durante los años siguientes (-3,2 kg a los 2 años, -1,6 kg a los 3 años y 1,1 kg a los 5 años). La TGA mejoró en el grupo de dieta reducida en grasas; una menor proporción desarrolló DMT2 o TGA al año (47 vs. 67%, $P < 0.05$), pero en los años subsiguientes no se encontraron diferencias entre los grupos.

Estos resultados muestran que la historia natural de personas con TGA, consistente en el aumento del peso y el deterioro de la tolerancia a la glucosa, se puede atenuar mediante la reducción de las grasas de la dieta.

El estudio de Sartorelli y colaboradores (2004) evaluó el impacto de intervenciones nutricionales de bajo costo para cambiar estilos de vida en adultos. El estudio aleatorio y controlado incluyó 104 personas sin diabetes (83 mujeres) de 30–65 años, IMC 24–35 kg/m² provenientes de un centro de atención primaria de San Pablo, Brasil, divididos en dos grupos: a) con consejo nutricional (tres sesiones individuales durante los primeros 6 meses) y b) control.

A los 6 meses de seguimiento la reducción media del peso en el grupo intervención (-3,1%) fue mayor que en el grupo control (0,4%), al igual que en la circunferencia de cintura (-2% vs. 0.2%); también disminuyó el colesterol total (-12,3%

vs. -0,2%), el colesterol-LDL (-15,5% vs. 4%) y la glucemia plasmática en ayunas (-5,6% vs. 0,1%) ($P < 0.05$).

A los 12 meses de seguimiento, se mantuvieron las diferencias entre grupos en el peso (3,1% vs. 0.5%) y en el perímetro de cintura (2% vs. 0,1%) siendo mayores en el grupo intervención ($P < 0.01$). Ambos grupos tuvieron una reducción del colesterol total luego de 1 año de seguimiento.

Estos resultados demuestran el impacto favorable de los programas de intervención nutricional sobre los factores de riesgo para DMT2 y los factores de riesgo cardiovascular asociados en personas con sobrepeso. También sugieren que se logran cambios efectivos en el consumo de alimentos y se mejora el control metabólico y la calidad de vida con programas menos intensivos y con menos recursos.

Otros estudios: La evidencia disponible es insuficiente para demostrar si cambios en el porcentaje de energía derivada de carbohidratos y de grasa monoinsaturada (60–70%) pueden prevenir la DMT2.

Hay evidencia preliminar de un efecto protector de los granos enteros y del consumo de fibra para disminuir la progresión de la TGA a la diabetes. Los carbohidratos derivados de vegetales (complejos) son preferibles a los de alto contenido de monosacáridos (Costacou et al., 2003).

EFFECTO A LARGO PLAZO DE LA PREVENCIÓN DE DMT2 MEDIANTE CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA

Aunque las intervenciones intensivas sobre el estilo de vida reducen la incidencia de DMT2 en personas con TGA, no está claro por cuánto tiempo se extienden estos beneficios al finalizar la intervención activa, y si estas intervenciones reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) y la mortalidad. Para responder estos interrogantes se realizó un seguimiento a 20 años de los participantes del estudio Da Qing Diabetes Prevention Study (Li et al., 2008).

Las variables primarias evaluadas fueron incidencia de diabetes y de enfermedad cardiovascular (ECV), mortalidad por diabetes y por cualquier causa. Para el análisis se unificaron los 3 grupos de intervención (plan de alimentación, actividad física y combinación de ambos), ya que a los 6 años no se encontraron diferencias entre ellos.

Comparados con los participantes del grupo control, apareados por edad y agrupados por clínicas, los incluidos en el grupo de intervención combinada tuvieron una incidencia de diabetes 51% menor durante el período de intervención activa y una incidencia 43% menor 20 años después. El promedio de incidencia anual de diabetes fue de 7% en los grupos de intervención vs. 11% en los controles, con una incidencia acumulada del 80% en los grupos de intervención y de 93% en los controles (NNT=6 para prevenir un caso de diabetes).

Los participantes del grupo de intervención tuvieron en promedio 3,6 años con diabetes menos que los controles. No hubo diferencia significativa entre los grupos de intervención y control en la incidencia del primer evento de ECV, en la mortalidad por ECV y por toda causa. Tampoco se encontraron cambios significativos del peso entre los dos grupos.

Los autores concluyeron que las intervenciones en el estilo de vida durante 6 años pueden prevenir o retardar la aparición de diabetes hasta 14 años; no está claro en cambio si son capaces de reducir los eventos y la mortalidad por ECV.

Con idéntica finalidad de observar el efecto a largo plazo de los cambios de estilo de vida a nivel cardiovascular, los autores del Finnish Diabetes Prevention Study (Lindström et al., 2006) revisaron su casuística. Para ello identificaron personas que luego de una media de 4 años del período de intervención activa no tenían diabetes y los controlaron durante un período medio de años (media total = 7 años), registrándose la incidencia de diabetes, el peso corporal, la práctica de actividad física y el consumo de grasa, de grasa saturada y de fibra.

Los resultados obtenidos mostraron que durante el período total del seguimiento, la incidencia de DMT2 fue 4,3 y 7,4/100 personas/año en los grupos intervención y control, respectivamente (log-rank test $p=0,0001$), indicando una reducción de 43% del riesgo relativo.

La reducción de riesgo se asoció con el éxito en lograr los objetivos de la intervención de perder peso (> 5%), disminuir la ingesta total de grasas y grasas saturadas, aumentar la ingesta de fibras dietarias y aumentar la actividad física (al menos 4 h. semanales de bicicleta, caminar u otros).

Los cambios beneficiosos en el estilo de vida logrados por los participantes en el grupo de intervención se mantuvieron luego de discontinuar la misma y las correspondientes tasas de incidencia durante el seguimiento post-intervención fueron 4,6 y 7,2 ($p=0,04$), indicando una reducción en el riesgo relativo de 36%.

Los autores concluyen que las intervenciones en el estilo de vida en personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 se mantienen al finalizar el estudio, logrando una reducción en la incidencia de diabetes. Los pacientes que mantuvieron los cambios de estilo de vida saludables no progresaron al estadio de diabetes. Un 30% de las personas del grupo de intervención no logró más de un objetivo al año de finalizar el estudio, siendo la adherencia a los cambios en el estilo de vida un real desafío. También sugieren que estas intervenciones deberían aplicarse a todas las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes aún antes de la aparición de la TGA.

En función de todos estos resultados, Madden y colaboradores sugieren que las investigaciones futuras de prevención primaria de diabetes deben apuntar al largo plazo para determinar la necesidad de potenciar intervenciones u otros métodos para disminuir la incidencia de DMT2 (Madden et al., 2008).

CONDICIONES QUE FACILITAN LOGRAR LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE DIABETES MEDIANTE CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA. IMPORTANCIA DE LA FAMILIA Y EL ENTORNO SOCIAL

En los estudios Malmö, Da Qing, DPP y DPS, se enfatizó la importancia del compromiso con los objetivos individuales de cada participante. Cada participante utilizó consultas individuales para definir sus propios objetivos, más allá de los generales propuestos por el investigador.

En todos los estudios se puso en evidencia la importancia de la familia y el contexto social en la prevención de la diabetes. En el estudio DPP y Malmö se promovió la participación de los cónyuges en las sesiones individuales de consejo que tenían los pacientes. La familia es la clave del apoyo social, donde la intervención sobre un integrante indefectiblemente afecta a los otros. Por este motivo, los estudios de este tipo deben

involucrar a la familia para obtener mejores resultados.

INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS

Metformina: como mencionáramos anteriormente, en una de sus ramas, el Diabetes Prevention Program Research Group consistió se administró metformina a personas con TGA, obteniéndose una disminución significativa (31%) en la ocurrencia de DMT2 vs. el grupo placebo (95%). Los investigadores estimaron que mientras los cambios de estilo de vida para prevenir la progresión de TGA a DMT2 en 1 caso debían tratar 6,9 personas, para lograr el mismo efecto con metformina debían tratar 13,9 personas (Diabetes Prevention Program, 1999). No se ha confirmado la eficacia de la metformina en el largo plazo.

Fontbonne y colaboradores (1996) realizaron un estudio clínico, aleatorio, doble ciego, multicéntrico con 457 adultos obesos (edad: 35-60 años en hombres y 40-65 en mujeres) seguidos durante un año; 324 personas completaron el estudio. A los participantes se les administró metformina (850 mg) o placebo, dos veces/día. También se les recomendó plan de alimentación y actividad física. Se evaluaron parámetros tales como glucemia de ayunas y pérdida de peso.

El grupo con metformina registró un aumento de la glucemia de ayunas significativamente menor que el grupo con placebo (3,6 mg/dL vs. 7,2 mg/dL, $p < 0.05$). Si bien la pérdida de peso fue menor en el grupo metformina (2 kg vs. 0.8 kg en el grupo placebo), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El estudio de Ratner y colaboradores probó el efecto preventivo de la metformina en mujeres incluidas en el DPP que tenían antecedente previo de diabetes gestacional (DG) (Ratner et al., 2008). Los resultados mostraron que las mujeres con antecedente de DG tuvieron una incidencia mayor de DMT2 (71%) y que la metformina redujo un 50% el riesgo de desarrollar diabetes vs. solo el 14% en aquellas sin ese antecedente.

Hess y Sullivan (2004) y más recientemente Lilly y Godwin (2009) evaluaron la evidencia publicada sobre la eficacia de la metformina en la prevención de la DMT2. Ambas revisiones concluyen que la droga puede reducir la ocurrencia de diabetes en personas con TGA.

Metformina y acarbosa: luego de 3 años, el estudio de intervención temprana (EDIT) (Scheen, 2003) demostró que los pacientes que recibieron metformina tuvieron glucemias en ayunas inferiores y que los que recibieron acarbosa tuvieron glucemias a las 2 hs. postcarga menores que el grupo control.

Sin embargo, luego de 6 años no se registraron diferencias en el riesgo relativo de diabetes en ninguno de los grupos que recibieron tratamiento activo (metformina, acarbosa o su combinación). En este estudio no se realizaron recomendaciones sobre plan de alimentación y actividad física, lo que explicaría la falta de beneficio de las drogas.

Es difícil determinar si el plan de alimentación, la actividad física o la pérdida de peso fueron responsables de la mejoría observada. En realidad parece ser resultado de una combinación, siendo la pérdida de peso consecuencia del cambio en el plan de alimentación y la actividad física. Aparentemente la pérdida de peso sería esencial.

Inhibidores de la alfa glucosidasa. Acarbosa: Los inhibidores

de la enzima α -glucosidasa disminuyen la elevación glucémica postprandial mediante la inhibición de esta enzima y el consecuente retardo de la degradación de los carbohidratos complejos en la luz intestinal. Se ha observado una reducción promedio de 0,8% en la HbA1c por reducción de las glucemias postprandiales.

Si bien existen diferentes moléculas (acarbose y voglibosa), la droga disponible en nuestro país es la acarbose. Debe administrarse previamente a la ingestión de alimentos. No se absorbe y actúa en la luz intestinal. Dado este particular mecanismo, reduce principalmente la glucotoxicidad postprandial. Como efectos colaterales, produce síntomas gastrointestinales que muchas veces llevan a la suspensión del tratamiento.

A fin de evaluar el efecto de la acarbose sobre la progresión de la TAG a la DMT2 se diseñó el estudio STOP-NIDDM (Hanefeld, 2009). Mas del 90% de las personas que participaron en este estudio presentaban antecedentes familiares de DMT2, el 78,2% tenía IMC \geq 27, el 47,5% presentaba hipertensión arterial, el 51,2% dislipidemia y el 22,8% de las mujeres tenía antecedentes de (DG). En dicho protocolo se administró acarbose (100 mg/día previos a cada una de las 3 comidas diarias) a 221 personas, mientras que a otras 285 personas se les administró placebo. Ambas intervenciones se complementaban con cambios en el estilo de vida.

En un seguimiento de 3,3 años, en el grupo acarbose se registró una reducción del 25% en el riesgo de progresar de TAG a DMT2 (riesgo relativo 0.75 [95% CI -0.63-0.90], $p=0.0015$). Sin embargo, en las personas a las que se reevaluó mediante una segunda prueba de sobrecarga oral con glucosa, la reducción fue del 32%, valor similar al observado con la administración de metformina en el estudio DPP (ver descripción previa de este estudio).

Es interesante destacar que además se observó una reversión de la TGA a TGN en un número significativo de personas.

Según este trabajo se necesitaría tratar 11 personas con TGA durante 3,3 años para evitar un caso de DM2 (Chiasson et al. 1998; 2002).

Otro trabajo prospectivo realizado en Japón en personas con TGA seguidas por un mínimo de 3 años (Kawamori Ryuzo et al., 2009) y tratados con voglibosa (0.2 mg tres veces/día [n:897]) vs. placebo (n:883) tuvo como objetivo primario detener la progresión de la TGA a DMT2 y como objetivo secundario la remisión de la TGA a la normalidad. Sus resultados mostraron una reducción del 40,5% significativamente mayor (HR: 0.595 [95%CI 0.433-0.818] $p=0.0014$) del riesgo de evolución a DMT2, en el grupo voglibosa vs. placebo.

En el grupo voglibosa también se registró un mayor porcentaje de personas cuya TGA retornó a la normalidad: 59% vs. 45,7% con placebo (HR: 42,1-49,3 vs. 55,5-62,4) ($p<0.0001$).

Los autores concluyeron que la voglibosa asociada a cambios en el estilo de vida reduce significativamente el riesgo de progresión de la TAG a DMT2 ((Kawamori Ryuzo et al., 2009).

Al igual que con la acarbose, las personas bajo tratamiento con voglibosa presentaron mayor número de efectos secundarios gastrointestinales ((Kawamori Ryuzo et al., 2009).

El probable mecanismo de acción mediante el cual esta droga ejerce su efecto preventivo sería la reducción de la toxicidad de la glucemia postprandial sobre las células β , ya

que personas con hiperglucemia postprandial tienen mayor riesgo de desarrollar DMT2.

Dado su perfil de seguridad, evidenciado por muy bajo riesgo de hipoglucemia, este tipo de drogas pueden ser útiles en personas de edad avanzada con DMT2 que constituyen casi un 50% de la población total de DMT2 (Scheen, 2003).

La hiperglucemia postprandial ha sido asociada con una acción proaterogénica (DPP, 2005) y generadora de enfermedad cardiovascular (ECV). Como mencionáramos anteriormente, en el estudio STOP-NIDDM se demostró que la disminución de las glucemias postprandiales se acompañó de una reducción del 64% del riesgo de padecer infarto de miocardio y del 35% de eventos cardiovasculares (Hanefeld et al., 2008) en pacientes con TGA.

Se puede concluir entonces que los inhibidores de la α -glucosidasa tienen un papel claro en el tratamiento de la TGA con bajo riesgo de hipoglucemias, alta potencialidad de asociación con otras drogas y efectos de prevención cardiovascular altamente atractivos. Debe recordarse sin embargo, que en algunos casos sus efectos secundarios gastrointestinales generan la suspensión del tratamiento (Scheen, 2003).

Tiazolidinedionas (TZD): las TZD son drogas que activan los receptores nucleares PPRgama (peroxisome proliferator-activated gamma receptor) aumentando la sensibilidad a la insulina a nivel de tejidos periféricos y hepático, mejoran la secreción de insulina y preservarían la vitalidad de las células β . Esto se acompaña de una reducción de la glucemia y de la HbA1c (0.8-1.5%). Además, presentaría una serie de efectos pleotrópicos beneficiosos sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular. Por estas características se las había incluido como uno de los tratamientos para personas con TGA en el estudio prospectivo DPP en la rama de tratamiento con una TZD. Lamentablemente, la administración de troglitazona (TZD disponible en ese momento) debió interrumpirse por sus efectos hepatotóxicos (DPP, 2005). Sin embargo, los datos obtenidos a menos de un año de tratamiento mostraron una disminución de más del 60% en el riesgo de progreso de la TGA a DMT2.

El desarrollo de moléculas sin efectos hepáticos adversos tales como la rosiglitazona y la pioglitazona hizo que se incorporaran rápidamente al tratamiento de personas con DMT2. Dado que había quedado pendiente evaluar el posible efecto de las TZD sobre la progresión de la TGA a DMT2, se diseñó el estudio DREAM (2006). En el mismo se observó, a 3 años de tratamiento con 8 mg de rosiglitazona, una reducción del riesgo de evolución de TGA y/o GAA a DMT2, del 60% en el grupo rosiglitazona (HR 0,40 [95 CI 0,35-0,46], $p<0.0001$) y una regresión del 50,5% de la TGA o GAA a la normalidad en el grupo rosiglitazona vs. 30,3% en el grupo placebo (1.71 [1,57-1,85], $p<0.0001$).

También se observó una mayor incidencia de efectos indeseables en el grupo tratado con rosiglitazona: edema de miembros inferiores, anemia e insuficiencia cardíaca congestiva.

El DREAM demostró la utilidad de la rosiglitazona como agente farmacológico preventivo de la DMT2 en poblaciones con alto riesgo para desarrollarla (TGG/GAA) (DREAM Trial, 2006).

El empleo de pioglitazona en población indo-asiática (estudio IDPP-2; Ramachandran et al., 2009), no produjo un efecto aditivo de esta droga a la mejoría lograda por los cambios en el estilo de vida. En efecto, utilizando 30 mg diarios no hubo

diferencia entre el grupo pioglitazona y el grupo placebo en reducir el riesgo de pasaje de TGA a DMT2. Es posible que esto pueda deberse a diferencias de tipo étnicas.

En conclusión, las TZD pueden ser consideradas como una forma adecuada de intervención farmacológica en pacientes con alto riesgo de padecer DMT2 (con TGG y/o GAA). Generan menor riesgo de evolución a DMT2 y mayor porcentaje de normalización de la TGA. No se ha demostrado un efecto residual de este tipo de medicación ya que su efecto beneficioso sólo se observa mientras está siendo utilizado. Generan poco riesgo de hipoglucemia y pueden ser utilizados en personas con compromiso de la función renal. Debe efectuarse vigilancia de la función hepática al comienzo del tratamiento y los efectos colaterales más importantes son edema e insuficiencia cardíaca congestiva. En algunos casos se observó fracturas en mujeres menopáusicas

Sulfonilureas: En el estudio Malmohus (Sartor et al., 1980) se utilizó tolbutamida en los programas de prevención, observándose efectos beneficiosos sobre la presión arterial, los lípidos y la morbi-mortalidad cardiovascular. Se trata, sin embargo, de un estudio con pocas personas y con un amplio intervalo de confianza.

▫ COSTOS

Costo-efectividad del pesquiasaje

La detección temprana de la DMT2 mediante pesquiasaje puede ser una estrategia adecuada de salud pública, pero su utilización masiva es controversial (Hoerger et al, 2004; U.S. Preventive Services Task Force, 2003; Wareham & Griffin, 2001; Engelgau et al., 1995; Harris & Modan, 1994; Marshall, 1999; Goyder & Irwig, 1998; Davidson, 2001; American Association of Clinical Endocrinologists, 2002; Engelgau et al., 2000; American Diabetes Association, 2001) ya que no hay evidencia directa del beneficio de iniciar tempranamente tratamientos después de su implementación (Harris et al., 2003). En consecuencia, se han utilizado modelos económicos para estimar los costos de largo plazo y los resultados asociados al pesquiasaje (The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, 1998; Hoerger et al, 2004; Harris, et al, 2003; Waugh et al, 2007). Esos modelos se basan en evidencia disponible sobre la progresión de la diabetes y sus complicaciones y varios supuestos sobre el impacto del tratamiento iniciado antes de la manifestación clínica de la enfermedad (prediabetes).

El modelo del Centro de Control de Enfermedades (CDC) fue el primero en determinar los costos y beneficios a largo plazo asociados al control de la glucemia en la fase preclínica de la diabetes (The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, 1998). El modelo asumió que: a) el tratamiento convencional comenzaba después de la identificación temprana por pesquiasaje y lo comparó con la práctica clínica en Estados Unidos y b) que el pesquiasaje, seguido por un tratamiento convencional precoz de la hiperglucemia (plan de alimentación y actividad física) disminuiría la incidencia de complicaciones microvasculares sin afectar la enfermedad cardiovascular. El procedimiento utilizó el modelo de Markov y la simulación de Monte Carlo para modelar la progresión de la enfermedad, los costos de tratamiento, años de vida ganados y QALYs para dos opciones alternativas: pesquiasaje oportunista vs. diagnóstico clínico, en diferentes cohortes definidas por edad y raza. Los resultados mostraron que la relación de costo efectividad incremental (ICER) para el pesquiasaje de adultos mayores de 25 años de edad era de

U\$S 236.449 por año de vida ganado y de U\$S 56.649 por QALY.(años libres de complicaciones). La costo-efectividad del pesquiasaje fue mayor en las cohortes jóvenes: U\$S 35.768 por año de vida ganado para la cohorte de 25 a 34 años, U\$S 64.868 para la de 35 a 44 años y U\$S 681.989 para la de 55 a 64 años. Estas diferencias resultan se deben a que el modelo asume que el tratamiento temprano post pesquiasaje solo retrasa el desarrollo de complicaciones microvasculares con poco efecto sobre la mortalidad y la expectativa de vida y no mejora la calidad de vida. Consecuentemente, los ICERs más favorables se observan en las cohortes jóvenes que tienen más expectativa de vida y permanecen libres de complicaciones. El estudio sugiere que es más costo-efectivo realizar pesquiasaje en adultos jóvenes, mientras que actualmente la ADA recomienda realizarlo en personas mayores de 45 años de edad.

Hoerger y colaboradores (2004) actualizaron este modelo incorporando nuevos datos para varios de sus parámetros y el hallazgo de que controles más estrictos de la presión arterial en personas con diabetes reduce la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Aunque conserva la estructura básica del modelo original, presenta varias diferencias: a) diferencias leves en la hipótesis acerca de cuándo el diagnóstico se produciría en presencia y ausencia del pesquiasaje y b) al diagnóstico las personas recibirían un control intensivo de la glucemia tal como lo define el UKPDS (UKPDS 33, 1998) en lugar del tratamiento convencional asumido en el modelo del CDC. El modelo compara la costo-efectividad del pesquiasaje realizado en personas con hipertensión arterial versus un pesquiasaje oportunista único a todos los adultos y la practica actual dependiente del diagnóstico clínico. Hoerger y colaboradores encontraron que en la cohortes de todas las edades, el ICER fue más favorable cuando el pesquiasaje se realizó en personas con hipertensión en lugar del realizado en forma universal. El ICER para pesquiasaje universal versus el orientado va desde U\$S 143.839 por QALY (cohortes de 35 años) hasta U\$S 443.433 (cohortes de 75 años). También encontraron que, opuesto a lo descrito por el CDC, tanto el pesquiasaje orientado como el universal fueron más costo efectivos en las cohortes de más edad. Esta diferencia se debe a que en el nuevo modelo los beneficios del pesquiasaje provienen fundamentalmente de la reducción de eventos de enfermedad cardiaca congestiva (ECC) por control intensivo de la hipertensión (Hansson et al., 1998) en lugar de a la reducción de complicaciones microvasculares por control de la glucemia. Como las personas jóvenes tienen menor riesgo de ECC los beneficios obtenidos son menores. Además en el nuevo modelo el control de la glucemia resulta en una reducción menor en la incidencia de complicaciones microvasculares.

Los ejercicios de modelización concluyen que: a) el pesquiasaje para diabetes sería más rentable para el grupo de 40-70 años de edad que para los grupos de mayor edad. Incluso para el grupo de 40 a 49 años de edad el incremento de la relación costo-efectividad para pesquiasaje versus no pesquiasaje es aceptable; b) el pesquiasaje es más costo-efectivo para los subgrupos de hipertensos y obesos, y el costo de los exámenes se compensa en muchos de los grupos por la disminución de los gastos de tratamiento futuro; c) la costo-efectividad del pesquiasaje es determinada tanto por los supuestos sobre grado de control glucémico y los protocolos de tratamiento futuro, como por los relacionados con el programa de pesquiasaje.

El estudio de Norinder y colaboradores (2002) estimó

retrospectivamente el costo de los recursos de atención de salud atribuidos al Proyecto Preventivo de Malmö (Suecia) durante el período 1974-1996. El estudio incluyó la estimación de los costos de pesquaje así como el exceso de tratamiento ambulatorio y los de la atención hospitalaria evitados debidos a cambios en la morbi-mortalidad inducidos por el Proyecto Preventivo. Los resultados mostraron que los gastos netos para el reclutamiento y la intervención fueron de SEK 253 millones mientras que el ahorro en los costos de atención de pacientes fue de SEK 143 millones (a precios de 1998). Considerando el costo de oportunidad de los recursos utilizados en el estudio, el costo neto fue de SEK 200 millones. Estos resultados sugieren que sólo una parte de los costos de la intervención se compensan por la reducción de los futuros costos de atención.

En función de estos resultados, se puede concluir que la costo-efectividad del pesquaje de personas en riesgo de desarrollar diabetes aumenta en función de su realización en ciertos grupos poblacionales tales como hipertensos y en personas menores de 70 años.

Como ya mencionáramos, el DPP demostró que tanto la medicación como el cambio en el estilo de vida puede retrasar o prevenir la progresión de TGA a DMT2 (Knowler et al., 2002). Durante los tres años del estudio, los costos de las intervenciones preventivas fueron más altos que las del grupo placebo, particularmente los del primer año (The Diabetes Prevention Program, 2003a). Desde la perspectiva del sistema de salud, los costos directos médicos por paciente en la intervención con medicación placebo, con metformina y bajo cambios de estilo de vida fueron US\$ 218, US\$ 2.681 y US\$ 2.919, respectivamente. En relación a los costos directos médicos por fuera del Programa, cada una de las intervenciones mencionadas generó un costo por paciente de US\$ 5.011, US\$ 4.739 y US\$ 4.579; respectivamente. Desde una perspectiva de la sociedad, el costo directo médico por paciente fue más alto: US\$ 23.500, US\$ 25.900 y US\$ 27.100 para las intervenciones antes mencionadas. No se registraron diferencias significativas en el uso extra de recursos y eventos adversos entre las intervenciones.

El estudio de costos demostró que ambas intervenciones preventivas del DPP son de bajo costo en términos incrementales. Desde la perspectiva del sistema de salud, la implementación de la intervención con metformina a lo largo de tres años, tuvo un costo anual por paciente de US\$ 750 y la de cambio de estilo de vida de US\$ 2.250. Desde una perspectiva societaria, en ambas intervenciones los costos fueron mayores pero manteniendo la diferencia relativa entre ellas.

Cuando se calculó el uso de recursos y los costos de la intervención de cambio de estilo de vida asumiendo que las sesiones de actividades supervisadas se realizaban en grupos de 10 personas en lugar de individualmente, los costos de personal disminuyeron más del 70% y 40% desde la perspectiva del sistema de salud y societaria, respectivamente. Igualmente, utilizando un genérico de metformina en lugar del producto original el costo de esta intervención se redujo un 75% en relación al placebo (The Diabetes Prevention Program, 2003b).

La relación de costo-efectividad asociada a las intervenciones de cambio de estilo de vida y metformina respecto a la intervención placebo fueron US\$ 15.700 y US\$ 31.300 por caso de diabetes retrasado o prevenido, respectivamente y US\$ 31.500 y US\$ 99.600 por QALY ganado.

Considerado desde una perspectiva de la sociedad, el costo de estas intervenciones es mayor US\$ 24.400 y US\$ 34.500 por caso de diabetes retrasado o prevenido, respectivamente y US\$ 51.600 y US\$ 99.200, respectivamente por QALY ganado. En consecuencia, en términos económicos la intervención sobre estilos de vida registró la mejor relación de costo-efectividad tanto desde la perspectiva de análisis del sistema de salud como del de la sociedad.

Al evaluar estos resultados, debe tenerse en cuenta que la adopción de un lapso reducido para la evaluación económica de las intervenciones planteadas sobreestima sus costos y subestima sus beneficios. En ambas intervenciones los costos de los primeros años son elevados y luego tienden a descender mientras que los beneficios experimentan un comportamiento inverso.

Johnson y colaboradores (2006) estimaron la disposición a pagar por parte de los pacientes para recibir en forma gratuita intervenciones similares a las del DPP, para identificar el valor que las personas asignan a los beneficios que pueden recibir de un programa de reducción del riesgo de diabetes. La disposición a pagar por un programa hipotético de 3 años (duración del DPP) más realista que brinde muchos beneficios pero también requiera grandes sacrificios fue de US\$ 950 o sea aproximadamente US\$ 26 mensuales. Para un programa similar al DPP la cifra fue de US\$ 42 mensuales. Dado que la intervención de cambio de estilo de vida del DPP registró un valor aproximado a US\$ 65 mensuales (mayor a la intervención con metformina), se concluye que las personas no estarían dispuestas a financiar el gasto asociado a esta intervención. En consecuencia, para lograr participación y adherencia suficientes la intervención debería ser parcialmente financiada por el sistema de salud.

Naturalmente, la disposición a pagar depende del riesgo auto percibido de diabetes. Cerca del 40% de las personas con bajo riesgo auto percibido nunca eligieron un programa de reducción de riesgo, prefiriendo mantener su status antes que soportar el costo de participar en un programa de reducción de riesgo de diabetes. En cambio las personas con alto riesgo estaban dispuestas a pagar US\$ 89 mensuales por un programa de cambio de estilo de vida y US\$ 66 mensuales por uno con metformina, ambos similares al DPP.

Respecto al financiamiento de intervenciones como las planteadas en el DPP, Ackermann y colaboradores (2006) estimaron qué proporción de su costo sería aceptable para entidades de financiamiento de salud privados sin perjudicar su rentabilidad. En los EEUU, las decisiones de cobertura en este sector se basan generalmente en evaluaciones económico-contables: si no existe un retorno para la inversión realizada en un tiempo prudencial, difícilmente las empresas ofrezcan cobertura para intervenciones preventivas. En consecuencia, Medicare no las financia.

Tratando de revertir esta situación, se ha estimado la inversión requerida para implementar una intervención sobre estilo de vida considerando dos escenarios y la perspectiva de un único pagador o un financiamiento compartido. En el primer caso, se considera que la intervención de cambio de estilo de vida se aplica a personas con TGA a la edad de 50 años y otra en la cual solo se implementa la intervención a la edad de 65 años en aquellos que aún tienen TGA. En el segundo caso, dividen a la población en dos grupos: i) 50 a 64 años, siendo la población objeto de las aseguradoras privadas; y ii) 65 años o más, representando la población elegible de Medicare. Para ambos casos se estiman de forma separada las relaciones de

costo-efectividad incremental y se examinan estrategias de financiamiento compartido.

Para el primer escenario se verificó que las personas que comienzan la intervención a los 50 años, el riesgo de generar diabetes se reduce del 87% al 65% a un costo de US\$ 1.288 por QALY ganado. El retraso de 15 años en la financiación de la intervención genera un incremento en dicho riesgo de 65% (bajo intervención cambio de estilo de vida) al 83%. En consecuencia, la reducción en el riesgo de desarrollar diabetes atribuible a la intervención propuesta sería como máximo de 22% (intervención a los 50 años) y como mínimo de 4% (intervención retrasada a los 65 años).

Para el segundo escenario, y considerando dos financiadores secuenciales independientes (privado y Medicare), se encontró que cada 100 personas que comienzan la intervención a la edad de 50 años, se logra evitar que 28 personas desarrollen diabetes a la edad de 65 años. El financiador privado enfrenta mayores costos directos (US\$ 2.894) con US\$ 9.647 por QALY ganado, mientras que Medicare experimenta un ahorro de US\$ 2.136.

En relación al financiamiento compartido, los autores simulan una estrategia donde los costos directos de la intervención en menores de 65 años son distribuidos entre distintos financiadores. En función de ello, Medicare podría recuperar completamente su inversión si cubre 30% (US\$ 2.136) de los costos de la intervención en cada persona de 50-64 años de edad y todos los costos de la intervención en mayores de 65 años. Esta transferencia de Medicare a los privados equivale a US\$ 15 por mes/persona durante 15 años. La entidad de financiamiento privada financiaría el 24% de los costos totales descontados de la intervención y alcanzaría el retorno de su inversión al tercer año, logrando ahorrar costos en los 12 años subsiguientes. Esto representa un pago fijo por paciente de US\$ 19 mensuales. Finalmente, bajo este escenario propuesto queda un pago residual (a cargo del paciente o empleador) de US\$ 44 mensuales.

En definitiva, la intervención de cambio de estilo de vida del DPP en una población elegible de al menos 50 años de edad podría prevenir el 37% de casos de DMT2 antes de la edad de 65 años, a un costo de US\$ 1.288 por QALY ganado. Retrasar el programa puede sonar atractivo si se piensa en la reducción de los costos, pero hacerlo hasta la edad de 65 años borraría prácticamente todos sus beneficios. Se estima que un prepago puede reembolsar hasta el 24% del costo total de la intervención durante los primeros 3 años y aún tener una rentabilidad aceptable.

Una de las críticas más fuertes que detenta el DPP es que sus conclusiones sólo se refieren a un contexto específico de atención y financiamiento de salud y a una población representativa de los EEUU. Para responder a estas críticas se replicó el DPP en la India, país que posee la mayor cantidad de personas con diabetes del mundo.

Ramachandran y colaboradores (2007) estiman los costos directos médicos y la relación de costo-efectividad del Indian DPP (IDPP). Ese estudio (ver descripción previa) incluyó 531 participantes de 35 a 55 años de edad de ambos sexos con TGA, asignados de manera aleatoria e individual a cuatro ramas: i) tratamiento médico estándar, ii) personas con consejo sobre cambio en estilos de vida, iii) personas tratadas con metformina; y iv) personas con consejo sobre cambio en estilos de vida y tratadas con metformina.

Los costos de la rama control fueron los más bajos (US\$ 61)

y los de la intervención compuesta los más altos (US\$ 270), seguidos de los asociados al cambio en estilo de vida (US\$ 225) y al uso de metformina (US\$220).

Los NNT para prevenir o retrasar un caso de DMT2 fue de 6,4 con cambio de estilo de vida; 6,9 para la rama metformina; 6,5 para la rama compuesta. En términos relativos respecto al grupo control, la relación de costo efectividad incremental a lo largo de los 3 años fue de US\$ 1.052 para cambio de estilo de vida; US\$ 1.095 para la metformina y US\$ 1.359 para la rama compuesta.

Estos costos son inferiores a los registrados en EEUU ya que en India el costo de la metformina y el de los recursos humanos es sensiblemente menor. Esta estructura de costos hace que la intervención de cambio de estilo de vida sea sumamente atractiva en términos de costo-efectividad. La principal limitación de este trabajo pasa por la ausencia de medidas de calidad de vida como unidad de efectividad.

Jacobs-van der Bruggen y colaboradores (2007) estudiaron y compararon la relación de costo-efectividad de intervenciones a gran escala sobre cambio de estilo de vida en personas con distinto grado de riesgo de desarrollar diabetes, utilizando el modelo Chronic Disease Model (CDM) del Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente de Holanda. Con esta metodología evaluaron los efectos sobre la salud y en términos de costo efectividad, las intervenciones: i) programa comunitario con una duración de 5 años basado en plan de alimentación y actividad física para la población general y ii) una intervención de cambio intensivo de estilo de vida con una duración de 3 años también basado en plan de alimentación y actividad física pero para adultos con riesgo moderado de desarrollar diabetes, bajo la perspectiva del sistema de salud.

Los resultados mostraron que los efectos sobre la salud (promedio por paciente) son mejores para la intervención que para el programa comunitario con 1,17 vs. 0,04 por QALY ganado y un NNT para prevenir un caso de diabetes de 7 a 30 adultos obesos para la intervención y de 300 a 1.500 adultos para el programa comunitario. El efecto del descuento se estudio en el análisis de sensibilidad hallando que modificando la tasa entre 1,5% (caso base) y 4% se reducen los efectos sobre la salud en aproximadamente 50%. Los autores concluyen que pese a las diferencias metodológicas, los beneficios de la intervención sobre el cambio de estilo de vida son del mismo orden que los proyectados a partir del DPP.

En términos de costo-efectividad, la intervención comunitaria tuvo mejores resultados que la de cambio de estilo de vida para prevenir enfermedades: entre € 1.800 y € 9.000 para prevenir un caso de diabetes en 20 años vs. € 4.900 a € 21.000 registrado en la segunda intervención. Finalmente, los autores concluyen que: i) ambas intervenciones son efectivas en reducir la incidencia de diabetes, ii) las ganancias en salud a nivel poblacional pueden ser muy importantes y iii) el impacto potencial de la implementación a gran escala de este tipo de intervenciones depende de la distribución de factores de riesgo.

Icks y colaboradores (2007) analizaron los efectos clínicos y en términos de costo efectividad de la prevención primaria de DMT2 en un contexto de intervención real a nivel poblacional (600 mil personas) a partir de la encuesta KORA en Alemania. Según sus resultados, Las intervenciones sobre cambio de estilo de vida y metformina generarían un pequeño

efecto en términos de casos prevenidos o retrasados de DMT. La estrategia de prevención con cambio de estilo de vida lograría un efecto mayor al evitar 184 casos incidentes en los próximos 3 años, contra 42 con la intervención con metformina.

Nuevamente, los costos fueron mayores para la intervención de cambio de estilo de vida, y en particular para la perspectiva de la sociedad, debido a los altos costos no médicos como el tiempo de las personas dedicado a la actividad física. En términos de costo efectividad los costos incrementales por caso de diabetes evitado para la intervención de cambio de estilo de vida vs. no intervención fueron de € 4.664 y € 27.015 para la perspectiva de un asegurador privado y la sociedad, respectivamente.

El análisis de sensibilidad mostró que la participación del paciente y la efectividad de la intervención evaluada fueron los parámetros que registraron el mayor impacto en la variabilidad del indicador de efectividad y de los costos. Las variaciones en el indicador de costo-efectividad fueron moderadas, € 3.387 a € 6.569 y € 22.625 a € 38.052 para la perspectiva privada y social, respectivamente.

Quizás el mayor aporte de este trabajo es la incorporación del grado de participación del paciente y del médico en la implementación de las intervenciones propuestas como una variable de ajuste endógena al modelo y el uso de una encuesta poblacional para determinar la relación de costo-efectividad de este tipo de intervenciones.

Eddy y colaboradores (2006), utilizando el modelo Archimedes (modelo muy poderoso validado por más de 15 ensayos y diversos estudios epidemiológicos), estiman que la intervención de cambio de estilo de vida costaría para la sociedad aproximadamente US\$ 62.600 por QALY ganado, pudiendo ser costo-ahorrador si se lograra bajar el costo anual de la intervención de US\$ 672 a US\$100. Este modelo sugiere que intervenciones similares a las del DPP serían más costosas para la sociedad de lo que se estiman actualmente empleando otros modelos.

de actividad física) y la administración de ciertas drogas previene/retrasa significativamente dicho desarrollo. Estas intervenciones son costo-efectivas.

En función de estas conclusiones, el grupo FIDIAS estima que la implementación de programas de prevención primaria de DMT2 basados en los principios descritos, beneficiaría a las personas, a la comunidad y a la Salud Pública y Privada de países en desarrollo como la Argentina.

***Agradecimientos.** Este trabajo fue realizado con un subsidio no condicionado de Sanofi-Aventis Argentina. Los autores agradecen a A. Di Maggio por su colaboración para la realización de la búsqueda bibliográfica y la preparación del documento, y a Valeria Beruto por su colaboración en la búsqueda bibliográfica.*

CONCLUSIÓN

Del análisis de la evidencia disponible podemos concluir que:

- La alta y creciente prevalencia de DMT2, los magros resultados obtenidos en general respecto a su control y la prevención de sus complicaciones crónicas al igual que el alto costo de su atención, representan una pesada carga para quienes la padecen, para la sociedad y para las entidades de salud pública y privada.
- Existe una población con alto riesgo de desarrollar DMT2 sobre la que se puede intervenir efectivamente para prevenir o retrasar dicho desarrollo.
- Los métodos no invasivos disponibles para identificar personas con riesgo de desarrollar diabetes son costo-efectivos y su implementación no implica daños psicológicos importantes para la población encuestada. La eficacia de estos métodos se potencia mediante campañas de información masiva sobre los beneficios de su detección y tratamiento precoz.
- Hay evidencia de que en personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 las intervenciones sobre el cambio de estilo de vida (plan de alimentación y práctica regular

- Ackermann RT, Marrero DG, Hicks KA, Hoerger TJ, Sorensen S, Zhang P, Engelgau MM, Ratner RE, Herman WH. An evaluation of cost sharing to finance a diet and physical activity intervention to prevent diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1237-1241.
- Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, Sritara P, Cheepudomwit S, Yamwong S, Yipintsoi T, Rajatanaviri R. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care*. 2006;29:1872-7.
- Al-Lawati JA, Tuomilehto J. Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:438-44.
- Ambady R, Chamukuttan S. Early diagnosis and prevention of diabetes in developing countries. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(3):193-201.
- American Association of Clinical Endocrinologists. ACE consensus statement on guidelines for glycemic control. *Endocr Pract*. 2002;8(Suppl 1):5-11.
- American Diabetes Association. Screening for diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24: S21-4.
- Balducci S, Zanuso S, Massarini M, Corigliano G, Nicolucci A, Missori S, Cavallo S, Cardelli P, Alessi E, Pugliese G, Falluca F; Italian Diabetes Exercise Study (IDES) Group. The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES): design and methods for a prospective Italian multicentre trial of intensive lifestyle intervention in people with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(9):585-95.
- Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, de Lauzon-Guilain B, Czernichow S, Fumeron F, Froguel P, Vaxillaire M, Cauchi S, Ducimetière P, Eschwege E. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2008;31:2056-61.
- Bazzano LA, Serdula M, Liu S. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(5):310-9. Review.
- Bullimore SP, Keyworth C. Finding diabetics—a method of screening in general practice. *Br J Gen Pract*. 1997;47(419):371-4.
- Burnet DL, Elliott LD, Quinn MT, Plaut AJ, Schwartz MA, Chin MH. Preventing diabetes in the clinical setting. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):84-93. Review.
- Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P; IDMPs Investigators. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*. 2009;32:227-33.
- Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-5.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
- Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:147-70.
- Davidson MB. The case for screening for type 2 diabetes in selected populations. *BMJ USA*. 2001;1:297-8.
- Davies MJ, Tringham JR, Troughton J, Khunti KK. Prevention of Type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its application in a UK setting. *Diabet Med*. 2004;21(5):403-14. Review.
- Delahanty LM, Conroy MB, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Psychological predictors of physical activity in the diabetes prevention program. *J Am Diet Assoc*. 2006;106(5):698-705.
- Domenighetti G, Grilli R, Maggi JR. Does provision of an evidence-based information change public willingness to accept screening tests? *Health Expect*. 2000;3(2):145-150.
- Donahue KE, Mielenz TJ, Sloane PD, Callahan LF, Devellis RF. Identifying supports and barriers to physical activity in patients at risk for diabetes. *Prev Chronic Dis*. 2006;3(4):A119.
- DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
- Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, Dong F, Manninen D, Zbrozek AS, Kotsanos J, Garfield SA, Harris M. Model of complications of NIDDM II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care*. 1997;20:735-44.
- Eborall H, Davies R, Kinmonth AL, Griffin S, Lawton J. Patients' experiences of screening for type 2 diabetes: prospective qualitative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7618):490.
- Eddy D, Schlessinger L, Kahn R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med*. 2005;143:251-264.
- Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH. Screening for NIDDM in nonpregnant adults. A review of principles, screening tests, and recommendations. *Diabetes Care*. 1995;8:1606-18.
- Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW, Wetterhall SF, Sous ES, Ali MA. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. *Diabetes Care*. 1995;18(4):463-6.
- Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1563-80.
- Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34(12):891-8.
- Eriksson KM, Westborg CJ, Eliasson MC. A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors. *Scand J Public Health*. 2006;34(5):453-61.
- Farmer AJ, Doll H, Levy JC, Salkovskis PM. The impact of screening for Type 2 diabetes in siblings of patients with established diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(12):996-1004.
- Fontbonne A, Charles MA, Juhani-Vague I, Bard JM, André P, Isnard F, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care*. 1996;19:920-6.
- Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS. The glycohaemoglobin assay as a screening test for diabetes mellitus: the Islington Diabetes Survey. *Diabet Med*. 1987;4(3):254-9.
- French DP, Eborall H, Griffin S, Kinmonth AL, Prevost AT, Sutton S. Completing a postal health questionnaire did not affect anxiety or related measures: randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2009 Jan;62(1):74-80.
- Fritz T, Wändell P, Aberg H, Engfeldt P. Walking for exercise—does three times per week influence risk factors in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(1):21-7.
- Gagliardino JJ, Martella A, Etchegoyen GS, Caporale JE, Guidi ML, Olivera EM, González C. Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics and costs. *Diab Res Clin Pract*. 2004;65:51-59.
- Gagliardino JJ, Olivera E. The regions and their health care systems: Latin America. In: Gruber W, Lander T, Leese B, Songer T, Williams R, editors. *The Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group*. Brussels: IDF/WHO; 1997. p. 51-59.
- Genuth SM, Houser HB, Carter JR Jr, Merkatz IR, Price JW, Schumacher OP, Wieland RG. Observations on the value of mass indiscriminate screening for diabetes mellitus based on a five-year follow-up. *Diabetes*. 1978;27(4):377-83.
- Gill JM, Cooper AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Med*. 2008;38(10):807-24. Review.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, Khunti K, Pham-macological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7588):299.
- Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jørgensen T, Borch-Johnsen K. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2004;27:727-733.
- Glümer C, Vistisen D, Borch-Johnsen K, Colagiuri S; DETECT-2 Collaboration. Risk scores for type 2 diabetes can be applied in some populations but not all. *Diabetes Care*. 2006;29(2):410-4.
- Goyder E, Irwig L. Screening for diabetes: what are we really doing? *BMJ*. 1998;317:1644-6.
- Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:164-71.
- Gruber W, Lander T, Leese B, Songer T, Williams R, editors. *The Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group*. Brussels: IDF/WHO; 1997.
- Guillausseau PJ, Charles MA, Paolaggi F, Timsit J, Chanson P, Peynet J, Godard V, Eschwege E, Rousset F, Lubetzki J. Comparison of HbA1c and fructosamine in diagnosis of glucose-tolerance abnormalities. *Diabetes Care*. 1990;13(8):898-900.
- Hanefeld M, Schaper F, Koehler C. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(3):225-31.
- Hanefeld M, Karasik A, Koehler C, Westermeier T, Chiasson JL. Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6(1):32-7.
- Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ, Knowler WC. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1993;153(18):2133-40.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet*. 1998;351:1755-62.
- Harris MI, Modan M. Screening for NIDDM. Why is there no national program. *Diabetes Care*. 1994;17:440-4.
- Harris RP, Lux LJ, Bunton AJ, Sutton SF, Lohr KN, Donahue KP, et al. Screening for type 2 diabetes mellitus. Systematic Evidence Review Number 19. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
- Harris SB, Zinman B. Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations. *Diabetes Care*. 2000;23(7):879-81. Review.
- Harris SB, Petrella RJ, Leadbetter W. Lifestyle interventions for type 2 diabetes. Relevance for clinical practice. *Can Fam Physician*. 2003;49:1618-1625.
- Hayes C, Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(4 Suppl 1):S19-23. Review.
- Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1283-5. Review.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338:b880.
- Hoerger T, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2004;40:689-699.
- Hunking P. Enigerg Nutrition Ltd, Working, lifestyle advice in preventing and treating type 2 diabetes. *J Fam Health Care*. 2006;16(4):109-12.
- Hussain A, Clausen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(3):317-26. Review.
- Icks A, Rathmann W, Haastert B, Gandjour A, Holle R, John J, Giani G. Clinical and cost-effectiveness of primary prevention of Type 2 diabetes in a 'real world' routine healthcare setting: model based on the KORA Survey 2000. *Diabetic Medicine*. 2007;24:473-480.
- Jacobs-van der Bruggen M, Bos G, Bemelmans W, Hoogenveen R, Vijgen S, Baan C. Lifestyle interventions are cost-effective in people with different levels of diabetes risk. Results from a modeling study. *Diabetes Care*. 2007;30:128-134.
- Johnson FR, Manjunath R, Mansfield CA, Clayton LJ, Hoerger TJ, Zhang P. High-risk individuals' willingness to pay for Diabetes Risk-Reduction Programs. *Diabetes Care*. 2006;29:1351-1356.
- Jonsson B. The economic impact of diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(Suppl. 3):C7-C10.
- Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*. 2009;373(9675):1607-14.

- Kerbel D, Glazier R, Holzappel S, Yeung M, Lofsky S. Adverse effects of screening for gestational diabetes: a prospective cohort study in Toronto, Canada. *J Med Screen.* 1997;4(3):128-32.
- Kilkinen A, Heistaro S, Laatikainen T, Janus E, Chapman A, Absetz P, Dunbar J. Prevention of type 2 diabetes in a primary health care setting. Interim results from the Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):460-2
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
- Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, Fowler SE, Nathan DM, Kahn SE; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005;54(4):1150-6.
- Laatikainen T, Dunbar JA, Chapman A, Kilkinen A, Vartiainen E, Heistaro S, Philpot B, Absetz P, Bunker S, O'Neil A, Reddy P, Best JD, Janus ED. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention in an Australian primary health care setting: Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project. *BMC Public Health.* 2007;7:249.
- Li CL, Pan CY, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med.* 1999;16(6):477-81.
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9626):1783-9.
- Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin. Systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician.* 2009;55:363-9.
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3230-6.
- Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26:725-731.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368(9548):1673-9.
- Madden SG, Loeb SJ, Smith CA. An integrative literature review of lifestyle interventions for the prevention of type II diabetes mellitus. *J Clin Nurs.* 2008;17(17):2243-56.
- Mai KS, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T. Are lifestyle changes achieved after participation in a screening programme for Type 2 diabetes? The ADDITION Study, Denmark. *Diabet Med.* 2007;24(10):1121-8.
- Marshall KG. The folly of population screening for type 2 diabetes. *CMAJ.* 1999;160:1592-3.
- Marteau TM, Kinmonth AL, Thompson S, Pyke S. The psychological impact of cardiovascular screening and intervention in primary care: a problem of false reassurance? *British Family Heart Study Group. Br J Gen Pract.* 1996;46(411):577-82.
- Miller YD, Dunstan DW. The effectiveness of physical activity interventions for the treatment of overweight and obesity and type 2 diabetes. *J Sci Med Sport.* 2004;7(1 Suppl):52-9.
- Norinder A A, Persson U, Nilsson P, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G. Costs for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmö Preventive Project: a large-scale community screening programme. *J Intern Med.* 2002; 251:44-52.
- Oldroyd JC, Unwin NC, White M, Mathers JC, Alberti KG. Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(2):117-27.
- Olivera EM, Pérez Duhalde E, Gagliardino JJ. Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:593
- Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roqué I Figuls M, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD003054. Review.
- Palinkas LA, Barrett-Connor E, Wingard DL. Type 2 diabetes and depressive symptoms in older adults: a population-based study. *Diabet Med.* 1991;8(6):532-9.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(4):537-44.
- Park P, Simmons RK, Prevost AT, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. *BMC Public Health.* 2008;8:350.
- Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Diagnosis of type 2 diabetes: a qualitative analysis of patients' emotional reactions and views about information provision. *Patient Educ Couns.* 2004;53(3):269-75.
- Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care.* 1997 Apr;20(4):585-90.
- Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Primera Edición. Buenos Aires : Ministerio de Salud de la Nación ; 2006.
- Raffle AE. Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice? *Health Expect.* 2001;4(2):92-8.
- Rajala U, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Kivela SL. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and depression in a middle-aged Finnish population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1997;32(6):363-7.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V, Wareham NJ, Colagiuri S. Derivation and validation of diabetes risk score for urban Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:63-70.
- Ramachandran A, Chamukuttan S, Yamuna A, Simon M, Zhang P. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians. Within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care.* 2007;30:2548-2552.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Selvam S, Kumar CK, Seeli AC, Shetty AS. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of life style modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: result of the Indian Diabetes Prevention Program-2 (IDPP-2). *Diabetologia.* 2009;52:1019-1026
- Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE, and The Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4774-4779.
- Sandbaek A, Griffin SJ, Rutten G, Davies M, Stolk R, Khunti K, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Lauritzen T. Stepwise screening for diabetes identifies people with high but modifiable coronary heart disease risk. The ADDITION study. *Diabetologia.* 2008;51(7):1127-34.
- Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by Tolbutamide and diet regulation. *Diabetes.* 1980; 29:41-49.
- Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care.* 2004;27(12):3019.
- Scheen AJ. Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Drugs* 2003; 63(10): 933-951.
- Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE; The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators: Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2005;28:2013-8.
- Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J, Tuimilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res.* 2009;41:86-97.
- Simmons RK, Griffin SJ, Steele R, Wareham NJ, Ekelund U; ProActive Research Team. Increasing overall physical activity and aerobic fitness is associated with improvements in metabolic risk: cohort analysis of the ProActive trial. *Diabetologia.* 2008;51(5):787-94.
- Swinburn BA, Metcalf PA, Ley SJ. Long-term (5-year) effects of a reduced-fat diet intervention in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Care.* 2001;24(4):619-24.
- The CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group. The Cost-effectiveness of screening for Type 2 Diabetes. *JAMA;*280:1757-1763,1998
- The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(4):623-34.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2003(a);26:36-47.
- The Diabetes Prevention Program Research Group. Within-trial cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for the primary prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003(b); 26:2518-2523.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- U.S. Preventive Services Task Force. Recommendations and rationale for screening for gestational diabetes mellitus. In: *Guide to Clinical Preventive Services.* 3rd ed. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion. 2003;287-93.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
- Wareham NJ, Griffin SJ. Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria. *BMJ.* 2001;322(7292):986-8
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess.* 2007;11(17).
- Wild S, Macleod F, McKnight J, Watt G, Mackenzie C, Ford I, McConnachie A, Lindsay RS. Impact of deprivation on cardiovascular risk factors in people with diabetes: an observational study. *Diabet Med.* 2008;25(2):194-9.
- Williamson DF, Vinicor F, Bowman BA; Centers For Disease Control And Prevention Primary Prevention Working Group. Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy. *Ann Intern Med.* 2004;140(11):951-7.
- Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S547-52.
- Wylie G, Hungin AP, Neely J. Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions. *BMJ.* 2002;324(7347):1190.
- Yates T, Khunti K, Bull F, Gorely T, Davies MJ. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia.* 2007;50(6):1116-26.

