

JUAN J. GAGLIARDINO

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DIABETES TIPO 2

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DMT2) muestra un aumento continuo 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 9,6% de la población adulta y alrededor del 66% de las personas con diabetes tiene complicaciones crónicas. Disminuir su impacto socioeconómico implicaría mejorar la eficacia del tratamiento de las personas con diabetes y simultáneamente prevenir su desarrollo en personas con alto riesgo de padecerla. Para identificar a estas personas, se han desarrollado cuestionarios de alta sensibilidad

y especificidad y de bajo costo que permiten adjudicar un puntaje de riesgo. Para prevenir en estas personas el desarrollo de la DMT2, pueden utilizarse estrategias no farmacológicas y farmacológicas. Las primeras, consistentes en la adopción de un plan de alimentación saludable y la práctica regular de actividad física, logran hasta un 58% de prevención y han demostrado ser efectivas en distintas poblaciones. Su efecto preventivo se mantiene hasta diez años después de la intervención. Las intervenciones farmacológicas, que emplean diversas drogas, han demostrado una eficacia preventiva generalmente menor que la de los cambios en el estilo de vida.

Los estudios económicos concuerdan en que tanto la detección por encuestas como las intervenciones preventivas son costo-efectivas. En función de estas evidencias, hemos puesto en marcha un plan piloto de prevención primaria de la DMT2 en personas con alto riesgo de desarrollarla en la provincia de Buenos Aires (ciudades de La Plata, Berisso y Ensenada) (PPD-BA). La iniciativa, de carácter intersectorial, es financiada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, el CONICET y la empresa Sanofi de Argentina. Participan el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, las secretarías de Salud de las ciudades participan-

tes y la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata. Su objetivo es evaluar la efectividad de la adopción de un estilo de vida saludable (plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física) sobre la manifestación clínica de la DMT2 en personas con riesgo aumentado de desarrollarla mediante una intervención autoadministrada y otra intensificada. Los resultados obtenidos permitirán reproducir el proyecto a gran escala a nivel nacional para prevenir el desarrollo de la DMT2 y, consecuentemente, disponer de una comunidad más sana y eficiente y mejorar la calidad de vida de la población general.

ANTECEDENTES

La prevalencia de la diabetes, especialmente, de 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.^{1,2} En Argentina, la diabetes afectaba en el año 2005 al 8,5% de la población adulta (Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2006) y cuatro años después aumentó al 9,6% (Tabla 1); un aumento similar experimentaron otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la obesidad, la hipertensión arterial y dislipemia.^{3,4}

Tabla 1. Cambios en la prevalencia de la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular en Argentina (Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009)

Variable	2005	2009
Sobrepeso (IMC >25 y <30)	34,4%	35,4%
Obesidad (IMC ≥30)	14,6%	18,0%
Escasa actividad física	46,2%	54,9%
Hipertensión	34,5%	34,8%
Colesterol elevado	27,9%	29,1%
Diabetes	8,4%	9,6%

A la preocupación lógica que generan estos números, se agrega el hecho de que aproximadamente el 50% de las personas con diabetes desconoce su condición, el 68% es diagnosticado incidentalmente, en general, debido a la manifestación de alguna complicación crónica, el 20-30% de quienes conocen su enfermedad no reciben ningún tratamiento y menos de la mitad de quienes lo reciben alcanzan metas terapéuticas capaces de prevenir el desarrollo de complicaciones crónicas. Por consiguiente, alrededor del 66% de las personas con diabetes desarrolla dichas complicaciones con las consecuencias antes mencionadas.⁵

La evidencia disponible muestra que el control adecuado de la glucemia y de los FRCV asociados a la DMT2 previene el desarrollo y la progresión de esas complicaciones (prevención secundaria)^{6,7} en forma costo-efectiva.⁸

La efectividad de la prevención depende, en gran medida, de la calidad de la atención brindada a las personas con diabetes. Desafortunadamente, dicha atención en general no es óptima,⁹ lo que facilita el desarrollo de las complicaciones y, en consecuencia, las hospitalizaciones, responsables del 50% de los costos médicos directos^{10,11} y de los costos indirectos (ausentismo, jubilaciones prematuras).¹²

Dado que el control actual de las personas con diabetes a nivel mundial no resulta satisfactorio, el desafío del siglo XXI para disminuir su impacto socioeconómico sería doble: mejorar la eficacia de su tratamiento y prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas con alto riesgo de padecerla (prevención primaria).¹³ Cabe consignar que el número de personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 es similar al de las personas con diabetes.¹⁴

La prevención de la diabetes implica conocer las causas que facilitan su desarrollo para poder modificarlas. En este sentido, sabemos que la prevalencia de la diabetes mostró un aumento paralelo al de la obesidad y se estima que ella es responsable de hasta un 75% del riesgo de desarrollar DMT2.¹⁵ El sedentarismo es otro factor importante que contribuye a la epidemia de diabetes, ya que favorece el desarrollo de sobrepeso/obesidad, prediabetes y DMT2.¹⁶

En consecuencia, un programa de prevención primaria debería comenzar por la identificación de las personas con alto riesgo de desarrollar DMT2, tales como las personas con sobrepeso/obesidad, con al menos un familiar con DMT2 o con diabetes gestacional previa.¹⁷ 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 demuestra que se ha logrado prevenir el desarrollo de la DMT2 en países con diferentes características étnicas y socioeconómicas y diferente organización de sus sistemas de salud. Por lo tanto, la implementación de programas de prevención primaria de la DMT2 representa una oportunidad única para reducir su incidencia y la de sus complicaciones, mediante una acción conjunta de la Salud Pública y de distintos sectores de la comunidad.

El éxito de la implementación a gran escala de estos programas requiere mejorar la relación médico-paciente, como así también implementar estrategias innovadoras que permitan trasladar los resultados de la investigación a la práctica asistencial.¹⁸ Según el grupo de trabajo en Prevención Primaria del CDC,¹⁹ 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 las 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 la DMT2, a continuación describiremos brevemente las evidencias disponibles en la literatura internacional.

ESTRATEGIAS PARA IDENTIFICAR PERSONAS EN RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES

Dado que la determinación de la glucemia en la población general para lograr este objetivo 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 ellos tienen una sensibilidad y especificidad diagnóstica similar a la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)²⁰ y representan una estrategia diagnóstica más simple y económica que la determinación de la glucemia capilar aleatoria,²¹ de fructosamina,²² de hemoglobina glicada (HbA1c)²³ o de glucosuria.²⁴ A título informativo describiremos brevemente el más utilizado de estos cuestionarios.

En 1992, Lindström y Tuomilehto elaboraron el cuestionario FINRISK para identificar personas en riesgo de desarrollar DMT2, sin utilizar pruebas de laboratorio.²⁵ Como variables categóricas incluyeron la edad, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura, el tratamiento previo o actual de hipertensión, la práctica de actividad física y el consumo diario de frutas y vegetales. Con este cuestionario evaluaron prospectivamente (cinco años) la aparición de la DMT2 en 4435 personas (Tabla 2). La sensibilidad y especificidad diagnóstica del FINRISK fue del 81 y 76%, respectivamente.²⁶ Los autores concluyeron que su cuestionario era una herramienta simple, rápida, económica y reproducible para identificar personas en riesgo de desarrollar DMT2.

Tabla 2. Preguntas y puntaje de riesgo del FinRisk

Variables	Puntaje de riesgo
Edad	0-4
IMC	0-3
Perímetro de cintura	0-4
Actividad física	0-2
Consumo de verduras, hortalizas y frutas	0-1
Tratamiento de hipertensión arterial	0-2
Hiper glucemia en algún análisis	0-5
Familiar con DM	0-5

Puntaje > 13 significa alto riesgo de desarrollar DMT2

Con objetivos, indicadores y metodología similares se han desarrollado otros cuestionarios cuya descripción omitimos por razones de espacio, pero que el lector interesado puede consultar.^{27 28 29 30 31 32 33 34}

POSIBLE IMPACTO SOBRE LOS ENCUESTADOS DE LA IDENTIFICACIÓN DE PERSONAS EN RIESGO

A pesar de los beneficios que proporciona el uso de estos cuestionarios para identificar personas en riesgo a nivel comunitario, persisten algunas dudas sobre el posible impacto psicológico negativo sobre los encuestados,^{35 36} aunque la mayoría de los estudios sugiere que el impacto psicológico es menor y de corta duración.³⁷ En general, los participantes describen al pesquiasaje de diabetes como “una cosa buena” que permite diagnosticar y tratar tempranamente la enfermedad. La posible ansiedad generada puede ser un atributo positivo que aumenta la motivación para un cambio de comportamiento.

El hecho de que muchos participantes a los que se les diagnosticó una TGA o GAA manifesten su intención de no cambiar su estilo de vida actual sugiere que ellos desconocen el riesgo de desarrollar diabetes y patologías macrovasculares. Esto indicaría una falta de comprensión del mensaje profesional y la necesidad de una campaña de información previa a la implementación de estos pesquiasajes, que destaque sus beneficios tanto para la población como para cada persona individual.^{38 39 40 41}

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DIABETES TIPO 2: EVIDENCIA INTERNACIONAL

Estrategias no farmacológicas. La prevención primaria de la diabetes implica actuar sobre los factores de riesgo modificables. Por sus características, la DMT2 es una condición ideal para enfocarse en el estilo de vida (plan de alimentación y actividad física), que está fuertemente relacionado con aspectos culturales.⁴²

Los estudios de intervención sobre el estilo de vida demuestran que con cambios moderados se puede reducir la progresión de la TGA a diabetes en un 50-60%.⁴³ La implementación de estas intervenciones en personas con TGA demostró ser efectiva en poblaciones muy diferentes, tales como las de Suecia, China, Finlandia, Estados Unidos 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), un plan de alimentación no saludable y falta de práctica regular de actividad física (sedentarismo). Consecuentemente, varios programas de prevención han centrado sus recomendaciones en el cambio del estilo de vida, solo o asociado al uso de drogas.⁴⁴ Como ejemplo describiremos algunos estudios que demuestran esta aseveración.

Estudio Malmö. Este estudio, desarrollado en Suecia, incluyó personas con tolerancia a la glucosa normal (TGN), TGA y DMT2 divididas en forma no aleatoria en dos grupos (DMT2 y TGA), que realizaron cambios en su estilo de vida, y otros dos grupos de no intervención (personas con TGA y TGN).⁴⁵ Al cabo de doce 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). La disminución de la mortalidad se correlacionó con la disminución del peso y el aumento de la actividad física. 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).

Estos resultados indican que la adopción de estilos de vida saludables disminuye efectivamente las complicaciones micro y macrovasculares que producen la muerte cardiovascular.⁴⁶

Estudio Da Qing. Su objetivo fue determinar si el plan de alimentación y la actividad física podían retardar el desarrollo de la DMT2 en personas con TGA, sus complicaciones micro y macrovasculares y el exceso de mortalidad atribuible a ellas.⁴⁷ El estudio se desarrolló en treinta y tres clínicas de Da Qing (China) e incluyó 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 realizó la PTOG cada dos años durante seis años para identificar a aquellos que desarrollaban DMT2.

El análisis de los resultados demostró que el plan de alimentación produjo una reducción del 31% del riesgo de desarrollar DMT2; la actividad física un 46% y la intervención combinada de plan de alimentación y actividad física un 42%.

En las personas que no desarrollaron DMT2, los cambios de peso variaron entre un aumento de 0,93 kg a una reducción de 1,77 kg.

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

Estudio de Prevención de Diabetes (DPS). Este estudio, desarrollado en Finlandia, evaluó el efecto a corto y largo plazo de los cambios en la conducta alimentaria y la práctica de actividad física sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos.⁴⁸ El estudio incluyó 522 personas de edad media, con sobrepeso y TGA, divididas 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 en aumentar la práctica regular de actividad física (30 min/día) y la ingesta de fibras (15 g/1000 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 intensa durante el primer año, seguida de un período de mantenimiento.

Luego de seis años de seguimiento, en el grupo de intervención se registró una reducción del 58% del desarrollo de DMT2. Al año y a los tres años, las reducciones del peso fueron de 4,5 y 3,5 kg en el grupo intervención y de 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 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. Por lo tanto, sugieren que las intervenciones de este tipo son una opción factible y efectiva para prevenir la DMT2, y deberían implementarse en el nivel primario de atención.

Estudio de Prevención de Diabetes (DPP). En este estudio aleatorizado, que se realizó en EE.UU., se probaron estrategias farmacológicas y no farmacológicas para prevenir o retardar el desarrollo de la DMT2 en personas con TGA y GAA.⁴⁹ Los grupos de tratamiento fueron:

1. Grupo control: sin intervención.
2. Grupo de intervención intensiva sobre el estilo de vida: su objetivo fue lograr y mantener una reducción del peso inicial no menor al 7% mediante un plan de alimentación saludable y la 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 dieciséis sesiones con especialistas en nutrición, entrenamiento y modificación del estilo de vida durante las primeras veinticuatro 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 minutos referida al plan de alimentación, actividad física (30 minutos, 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 la 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. 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 tres grupos diferentes conformados en forma aleatoria: control, con cambios en el estilo de vida y tratados con metformina.⁵⁰

Los resultados obtenidos mostraron que:

- las modificaciones en el estilo de vida y la metformina disminuyeron un 28% el riesgo de desarrollar DMT2 en el período 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 arterial.

Otros estudios implementados con objetivos similares, pero con menor número de participantes y menor duración del seguimiento, han demostrado resultados similares, por lo que no los describiremos. No obstante, el lector puede consultarlos acudiendo a las referencias pertinentes.^{51 52 53}

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

Aunque las intervenciones intensivas sobre el estilo de vida reducen la incidencia de la 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 (ECV) y la mortalidad. Para responder estos interrogantes, se realizó un seguimiento a veinte años de los participantes del estudio Da Qing Diabetes Prevention Study.⁵⁴

Las variables primarias evaluadas fueron la incidencia de diabetes y de ECV y la mortalidad por diabetes y por cualquier causa. Para el análisis se unificaron los tres grupos de intervención (plan de alimentación, actividad física y combinación de ambos), ya que a los seis 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 DMT2 51% menor durante el período de intervención activa y una incidencia 43% menor veinte años después. El promedio de incidencia anual de DMT2 fue de 7% en los grupos de intervención vs. 11% en los controles, con una inci-

dencia acumulada del 80% en los grupos de intervención y de 93% en los controles (número necesario para tratar [NNT] = 6 para prevenir un caso de diabetes).

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 cualquier causa. Tampoco se encontraron cambios significativos de peso entre los dos grupos.

Los autores concluyeron que las intervenciones en el estilo de vida durante seis años pueden prevenir o retardar la aparición de DMT2 hasta catorce años; no está claro, en cambio, si pueden reducir los eventos de ECV y la mortalidad por esta enfermedad.

Con idéntica finalidad de observar el efecto de los cambios en el estilo de vida a nivel cardiovascular a largo plazo, los autores del Finnish Diabetes Prevention Study⁵⁵ revisaron su casuística. Para ello, identificaron personas que luego de una media de cuatro años del período de intervención activa no tenían DMT2 y las controlaron durante un período promedio de siete años, registrándose la incidencia de diabetes, el peso corporal, la práctica de actividad física y el consumo total de grasa, grasa saturada y 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, lo cual indica una reducción del 43% del riesgo relativo.

La reducción del riesgo se asoció a la pérdida de peso (> 5%); la disminución de la ingesta total de grasas y grasas saturadas, al aumento de la ingesta de fibras dietéticas y al aumento de la actividad física (al menos cuatro horas semanales de bicicleta, caminata u otros).

Los cambios beneficiosos en el estilo de vida logrados por los participantes en el grupo de intervención se mantuvieron luego de discontinuar este, y las correspondientes tasas de incidencia durante el seguimiento post-intervención fueron de 4,6 y 7,2. Esto indica una reducción en el riesgo relativo de 36%.

Los autores llegan a la conclusión de que los efectos beneficiosos de las intervenciones en el estilo de vida en personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 se mantienen al finalizar el estudio, lográndose una reducción en la incidencia de la enfermedad. Los pacientes que mantuvieron los cambios en el estilo de vida saludable no progresaron al estadio de DMT2. Un 30% de las personas del grupo de intervención no logró más de un objetivo al año de finalizar el estudio. Por esto, la adherencia a los cambios en el estilo de vida se presenta como un real desafío. También sugieren que estas intervenciones deberían aplicarse a todas las personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 aun antes de la aparición de la TGA.

En función de todos estos resultados, Madden y colaboradores sugieren que las futuras investigaciones de prevención primaria de DMT2 deberían apuntar al largo plazo para determinar la necesidad de potenciar intervenciones u otros métodos que disminuyan su incidencia.⁵⁶

CONDICIONES QUE FACILITAN LOGRAR LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DMT2 MEDIANTE CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA. IMPORTANCIA DEL APOYO FAMILIAR Y EL ENTORNO SOCIAL

En los estudios Malmö, Da Qing, DPP y DPS, se enfatizó la importancia del compromiso de los participantes con sus objetivos individuales. 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 para alcanzar una prevención exitosa. En el estudio DPP y Malmö se promovió la participación de los cónyuges en las sesiones individuales de consejo que tenían los pacientes, ya que se consideró el apoyo familiar como un elemento clave del apoyo social, en el que 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 se mencionara anteriormente, una de las ramas del Diabetes Prevention Program Research Group consistió en administrar metformina a personas con TGA, lo cual obtuvo una disminución significativa (31%) en la ocurrencia de la DMT2. Según los investigadores, mientras que con el tratamiento de cambios en el estilo de vida para prevenir la progresión de TGA a DMT2 en un caso debían tratar 6,9

personas, para lograr el mismo efecto con metformina debían tratar 13,9 personas.⁵⁷ Fontbonne y colaboradores⁵⁸ y Ratner y colaboradores⁵⁹ obtuvieron resultados similares. Por otra parte, Hess y Sullivan⁶⁰ y, más recientemente, Lilly y Godwin⁶¹ evaluaron la evidencia publicada sobre la eficacia de la metformina en la prevención de la DMT2. Ambos estudios concluyen que la droga puede reducir la ocurrencia de diabetes en personas con TGA. No se ha confirmado la eficacia de la metformina en el largo plazo.

Inhibidores de la alfa glucosidasa. Acarbosa. Los inhibidores de la enzima α -glucosidasa disminuyen la elevación glucémica posprandial mediante la inhibición de esta enzima y el consecuente retardo de la degradación de los carbohidratos complejos en la luz intestinal. Si bien existen diferentes moléculas (acarbose y voglibosa), la droga disponible en nuestro país es la acarbose. Debe administrarse antes de la ingestión de alimentos. No se absorbe y actúa en la luz intestinal. Dado este particular mecanismo, reduce principalmente la glucotoxicidad posprandial. Como efectos colaterales, produce síntomas gastrointestinales que muchas veces llevan a la suspensión del tratamiento.

En el estudio STOP-NIDDM se evaluó el efecto de la acarbose sobre la progresión de la TAG a la DMT2.⁶² El 78,2% de las personas que participaron en este estudio tenía un IMC ≥ 27 , el 47,5% presentaba hipertensión arterial, el 51,2% dislipidemia y el 22,8% de las mujeres tenía antecedentes de diabetes gestacional (DG). En el estudio se administró acarbose (100 mg/día antes de cada una de las tres comidas diarias) a 221 personas, mientras que a otras 285 personas se les administró placebo. Ambas intervenciones se complementaron 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. Sin embargo, en las personas a las que se reevaluó mediante una segunda PTOG, 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 once personas con TGA durante 3,3 años para evitar un caso de DMT2.^{63 64} Otro trabajo prospectivo, realizado en Japón en personas con TGA seguidas por un mínimo de tres años⁶⁵ y tratadas 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. La administración de voglibosa redujo un 40,5% el riesgo de evolución a DMT2 y en un 59% se observó retorno de la TGA a TGN.

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. Al igual que con la acarbose, las personas tratadas con voglibosa presentaron un número importante de efectos secundarios gastrointestinales.⁶⁶

Tiazolidinedionas (TZD). Las TZD son drogas que activan los receptores nucleares PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated gamma receptor*) y aumentan la sensibilidad a la insulina a nivel de los tejidos periféricos y el tejido hepático, mejoran la secreción de insulina y preservan la vitalidad de las células β (productoras de insulina). Además, reducen los valores de la glucemia y de la HbA_{1c} (0,8-1,5%) y producen también una serie de efectos pleiotrópicos beneficiosos sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular. Debido a 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.⁶⁷ 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 hepatotóxicos, tales como la rosiglitazona y la pioglitazona, permitió evaluar el posible efecto de las TZD sobre la progresión de la TGA a la DMT2 (estudio DREAM).⁶⁸ El DREAM demostró que el tratamiento con 8 mg de rosiglitazona redujo, en un plazo de tres años, un 60% la transición de TGA y/o GAA a DMT2 e indujo una regresión a la normalidad de la TGA o GAA del 50,5%. El empleo de pioglitazona en población indoasiática (estudio IDPP-2)⁶⁹ no produjo un efecto aditivo de esta droga a la mejoría lograda por los cambios en el estilo de vida. Esta discrepancia con los resultados del DREAM podría deberse a diferencias de tipo étnicas. No se ha demostrado un efecto residual de este tipo de medicación, ya que su efecto beneficioso solo se observa mientras está siendo utilizada.

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DMT2

La evidencia disponible demuestra que los programas de prevención primaria de la DMT2, implementados en países con diversas etnias y distintas condiciones socioeconómicas, son costo-efectivos y, en algunas condiciones,

costo-ahorradadores.^{70 71 72 73} Así, por ejemplo, el estudio de Norinder y colaboradores⁷⁴ referido al estudio preventivo de Malmö (Suecia) durante el período 1974-1996 demostró 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 solo una parte de los costos de la intervención se compensan por la reducción de los futuros costos de atención. Estas características deberían hacer que los planificadores de salud y quienes tienen el poder de decisión de implementar diferentes políticas de salud pública, los incorporaran para su aplicación progresiva en poblaciones de alto riesgo y, posteriormente, en la población general.

CONCLUSIÓN

Del análisis de la evidencia disponible 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;
- 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;
- en personas con alto riesgo de desarrollar DMT2, las intervenciones sobre el cambio en el estilo de vida (plan de alimentación y práctica regular de actividad física) y la administración de ciertas drogas previene/retrasa significativamente dicho desarrollo. Estas intervenciones son costo-efectivas.
- En función de estas conclusiones, la implementación de programas de prevención primaria de la 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.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA DIABETES TIPO 2 EN ARGENTINA. ESTUDIO PILOTO EN LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES (PPDBA)

RELEVANCIA DEL ESTUDIO

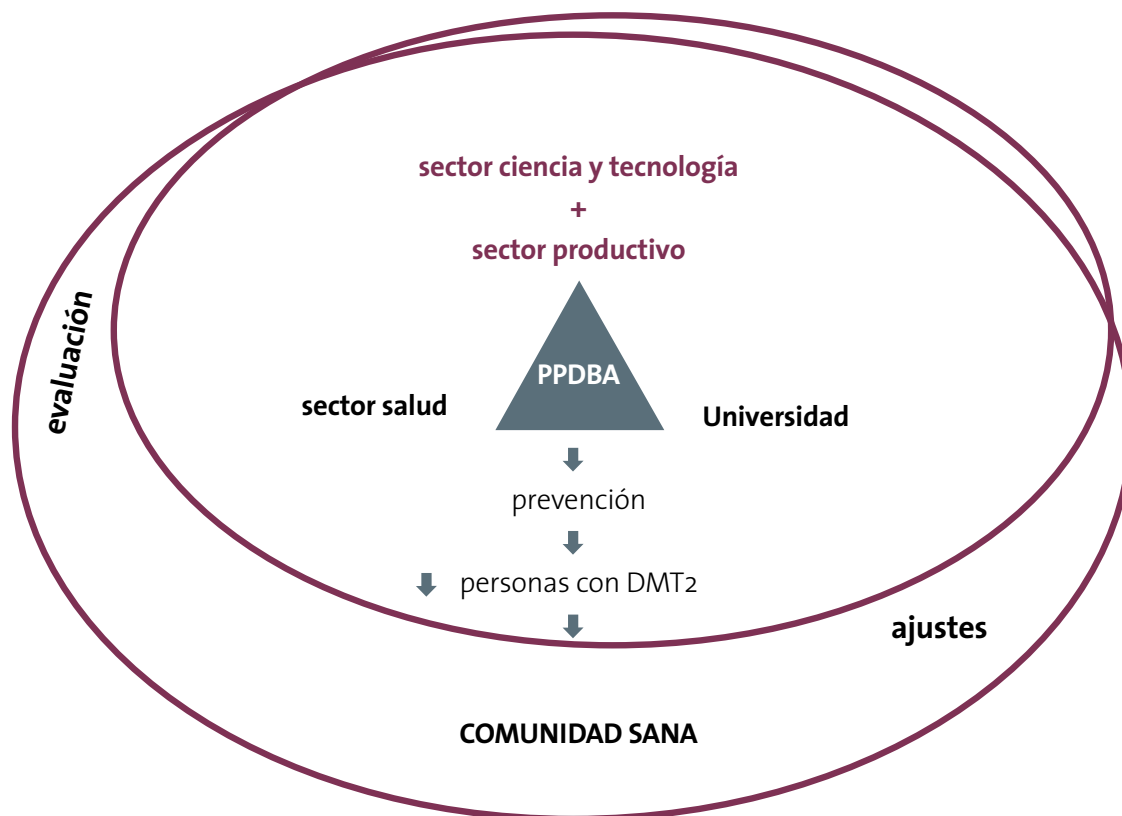
En el año 2007, los ministros de Salud iberoamericanos elaboraron la Agenda de Salud para las Américas 2008-2017, que incluía entre sus prioridades las enfermedades no transmisibles, debido al crecimiento de tipo epidémico de la diabetes y otros FRCV en las últimas décadas.⁷⁵ La Agenda destacaba la urgente necesidad de implementar acciones preventivas para neutralizar su impacto, por lo que el PPDBA se ajusta a esos lineamientos. Por otra parte, a pesar de que la prevalencia de la DMT2 en Argentina y en América Latina es alta y está en continuo crecimiento, las actividades para prevenirla son prácticamente inexistentes. Aunque la evidencia internacional descripta anteriormente demuestra contundentemente la factibilidad de la prevención primaria efectiva de la DMT2, antes de promover la implementación de un programa de prevención primaria a gran escala a nivel nacional es necesario y prudente verificar cómo funcionaría en diferentes circunstancias y con distintos grupos poblacionales. Igualmente, es preciso identificar las dificultades a fin de lograr una adherencia suficiente a las estrategias de prevención para lograr evitar o neutralizar dichas dificultades. En consecuencia, el PPDBA, que será el primero de su tipo en nuestro país y uno de los primeros en la región de América Latina, pretende responder estos interrogantes.

PLAN DE SUBVENCIÓN Y SUSTENTABILIDAD

La implementación del PPDBA integra diferentes sectores de la salud, universitarios y de ciencia y tecnología, como así también entidades comunitarias y del sector productivo internacional (Figura 1). De esta manera, el compromiso activo de los decisores políticos facilitará la implementación ulterior de las intervenciones probadas, si estas demuestran ser exitosas, a escala nacional.

El PPDBA utilizará el cuestionario FinRisk⁷⁶ para identificar personas con alto riesgo de desarrollar DMT2. Este incluye ocho preguntas y sus características han sido descriptas más arriba. Brevemente, la suma de puntos del cuestionario determina que quienes superan el valor de 15 tienen alto riesgo de desarrollar DMT2. Su

Figura 1. Pirámide con integración sectorial



utilización permite establecer una primera selección de personas que deben realizar una prueba de tolerancia oral con glucosa (PTOG) para confirmar el diagnóstico de prediabetes. Cabe destacar que la PTOG realizada en estas personas también permite identificar aquellas que ya han desarrollado la DMT2, pero lo ignoran, promoviendo su diagnóstico temprano y su tratamiento oportuno.⁷⁷

En función de las recomendaciones del Dr. Tuomilehto (referente internacional en el área de prevención primaria de la DMT2 y asesor del PPDBA), en nuestro estudio incluiremos inicialmente personas que tienen ≥ 13 puntos y el riesgo será confirmado mediante la PTOG. En las personas en las cuales confirmemos el alto riesgo, verificaremos si dos intervenciones (autoadministrada vs. intensificada) sobre el estilo de vida (plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física) reducen su tasa de conversión a DMT2 y mejoran el control de los FRCV asociados.

El estudio se desarrollará en tres municipios de la provincia de Buenos Aires (La Plata, Berisso y Ensenada) e incluirá un seguimiento de dos años de las personas con TGA adjudicadas aleatoriamente a uno de los dos grupos mencionados. Durante los primeros seis meses se realizarán actividades de información y difusión a través de los medios masivos de comunicación, seguidas del relevamiento de información personal (FinRisk), la realización de las PTOG, la incorporación de las personas con TGA/GAA que firmen un consentimiento informado de su participación (aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional de La Plata y del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires) y, finalmente, la evaluación clínica de cada participante. Una vez asignado a uno de los dos grupos antes mencionados, cada participante deberá permanecer veinticuatro meses en el estudio.

RESULTADOS PRELIMINARES

Con el objeto de probar los instrumentos del PPDBA, realizamos un estudio preliminar en los municipios de General Belgrano y Brandsen con la activa participación de las respectivas Secretarías de Salud, de alumnos y personal docente de la cátedra de Epidemiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, de la oficina de prensa del CONICET La Plata, la Fundación FABA y la empresa Sanofi.

Durante su implementación, estudiantes de medicina voluntarios, previamente entrenados, visitaron en cada ciudad todos los hogares de seis manzanas elegidas al azar. Completaron el FinRisk mediante una entrevista y entregaron instructivos para realizar la PTOG a las personas con puntaje ≥ 13 y 15 puntos. En la semana previa a la encuesta hubo actividades de promoción en los medios masivos de comunicación locales, en los que se anunciaba el estudio, se solicitaba la colaboración de la población y se les recordaba la necesidad de conocer su talla, peso y perímetro de cintura al momento de la entrevista.

Se encuestaron 212 personas en Brandsen y 218 en General Belgrano, y se registró un 13 y 21% promedio de personas en riesgo, según se considerase puntaje >15 o >13 , respectivamente. En ambos casos la prevalencia aumentó en función de la edad (Figura 2).

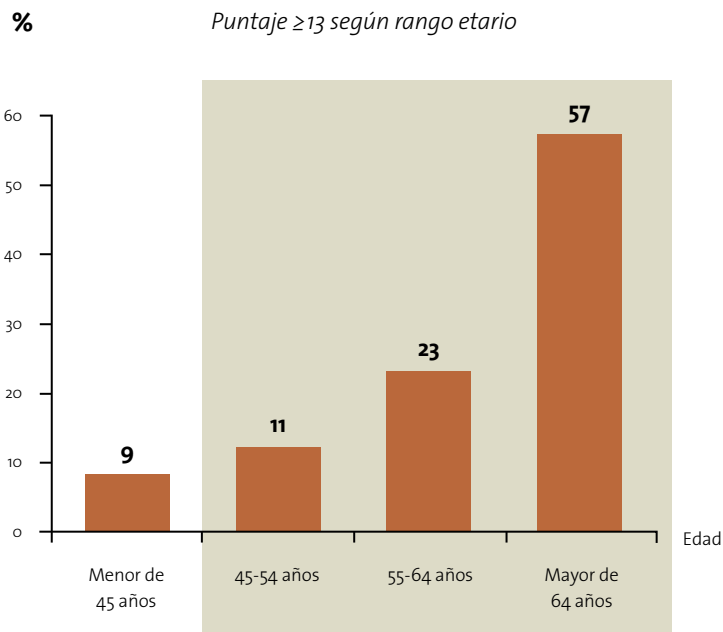


Figura 2. Resultados de las encuestas en Brandsen y General Belgrano

Las barras representan el porcentaje de personas con puntaje ≥ 13 puntos según grupo etario

Los resultados obtenidos permitieron: a) verificar la efectividad de las visitas de los alumnos para la etapa de incorporación de personas al PPDBA, b) conocer la frecuencia de casos de TGA detectados para luego ajustar el número de personas a entrevistar y así asegurar la obtención del tamaño muestral requerido, c) no incluir en la muestra futura personas <45 años (baja prevalencia de TGA), d) determinar el grado de aceptación de la PTOG y e) definir la intensidad y el tiempo de las campañas en los medios masivos de comunicación para lograr la adhesión efectiva de la población de las ciudades participantes en el PPDBA.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad de la adopción de un estilo de vida saludable (plan de alimentación saludable y práctica regular de actividad física) sobre la transición de TGA/GAA a DMT2 en personas con riesgo aumentado de desarrollarla, mediante una intervención autoadministrada y otra intensificada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar si las intervenciones sobre el estilo de vida en esas personas también mejoran significativamente otros FRCV presentes (obesidad, hipertensión arterial y dislipemia).
2. Proveer evidencia de factibilidad y costo de cada una de las intervenciones implementadas (autoadministrada e intensificada) para facilitar la elaboración de políticas y la planificación de actividades de prevención primaria a gran escala, a nivel del sistema de salud local y nacional.
3. Identificar genes que, en nuestro medio, favorezcan/previengan el desarrollo de prediabetes y su transición a DMT2; esto permitiría detectar rápidamente personas en riesgo e implementar en ellas estrategias de prevención en forma precoz y eficiente.
4. Verificar y comparar la sensibilidad y especificidad de la PTOG y de la HbA1c (valor de corte) para la identificación de personas en riesgo de desarrollar DMT2.
5. Identificar y cuantificar la presencia de lesiones microvasculares (microaneurismas en retina), en población con TGA/GAA.

6. Identificar potenciales barreras y alianzas estratégicas interdisciplinarias e intersectoriales para la implementación efectiva de este tipo de programas.
7. Generar material educativo útil para difundir en la población general y en la población de alto riesgo por diversos medios (escuelas, programas de difusión y medios masivos de comunicación).
8. Disminuir el número de personas con DMT2 sin diagnóstico.
9. Mejorar la calidad de vida de las personas con prediabetes mediante la adopción de un estilo de vida saludable.
10. Lograr una comunidad más sana y consecuentemente más productiva.

METODOLOGÍA A EMPLEAR EN EL PPDBA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se desarrollará un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se reclutarán participantes en tres municipios de la provincia de Buenos Aires (La Plata, Berisso y Ensenada), mediante un amplio programa de detección en la población general adulta (Figura 3), utilizando el cuestionario FinRisk.⁷⁸

Se estimará el número de participantes necesario con el fin de obtener un poder del 90% para detectar una diferencia porcentual del 20% en la conversión de la TGA/GAA (comparando conversiones de 70% vs. 50%) entre ambos grupos (intervención autoadministrada e intensificada), con un nivel de significación del 5%. El tamaño elegido deberá también proporcionar un poder >90% para detectar una diferencia de 6 mmHg en el cambio en la presión arterial sistólica (con un desvío estándar de 14 mmHg) entre los grupos, con un nivel de significación del 5%. Para alcanzar las condiciones mencionadas se estableció que se necesitan dos grupos de 223 personas cada uno. Este número se ajustará asumiendo una pérdida del 12% durante el período de veinticuatro meses de seguimiento. En consecuencia, se reclutarán 500 participantes divididos según ciudad de origen en dos grupos de 250 participantes cada uno.

Para alcanzar ese número se estableció un sistema de muestreo por áreas geográficas de manera que la población muestral obtenida fuera representativa de la población general de las tres ciudades incluidas en el estudio. En consecuencia, las encuestas se llevarán a cabo en 52 manzanas en las ciudades de Berisso y Ensenada y en 43 manzanas de la ciudad de La Plata.

La Figura 4 muestra en forma resumida el número de visitas y el proceso mediante el cual se llega a obtener las 500 personas con TGA necesarias para implementar el estudio.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 45 a 75 años de edad con TGA/GAA o ambas que acepten firmar el correspondiente consentimiento informado establecido por el Comité de Ética.

Criterios de exclusión: Personas con diabetes diagnosticada, con enfermedades mentales que afecten su conducta, alcoholismo o drogadicción, con antecedentes de enfermedades o eventos con sobrevida limitada o que se nieguen a firmar el consentimiento informado.

DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Las personas con puntaje ≥ 13 puntos se someterán a una PTOG; luego se invitará a participar a todas las personas con TGA/GAA, y se incorporará al estudio a quienes deseen hacerlo, acepten sus condiciones y firmen el correspondiente consentimiento informado.

A las personas con PTOG normal (TGN) se les sugerirá que repitan la prueba anualmente y aquellas en las que se detecte DMT2 serán derivadas a su médico de cabecera con una carta en la que se describa el resultado de la PTOG, y en la que se sugiera la prescripción de un tratamiento ad hoc de la enfermedad.

Luego de aplicarse los criterios de inclusión/exclusión, a las personas incorporadas se les determinará peso, altura, circunferencia de cintura, presión arterial, fondo de ojo, HbA1c, glucemia en ayunas y dos horas después de ingerir 75 g de glucosa (PTOG), colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL (cálculo) y triglicéridos. Completadas estas determinaciones, los participantes se asignarán en forma aleatoria a uno de los dos grupos de estudio:

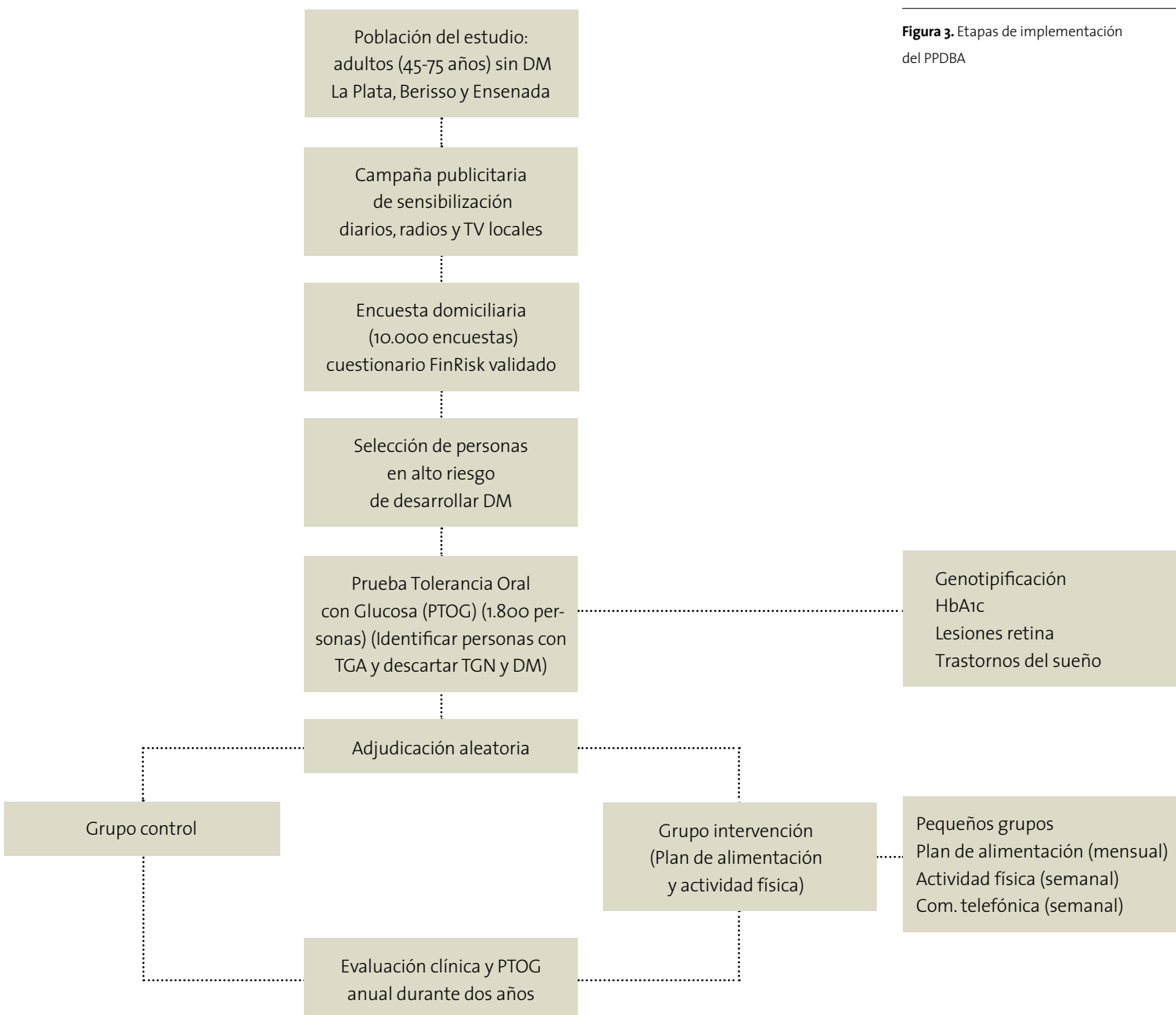


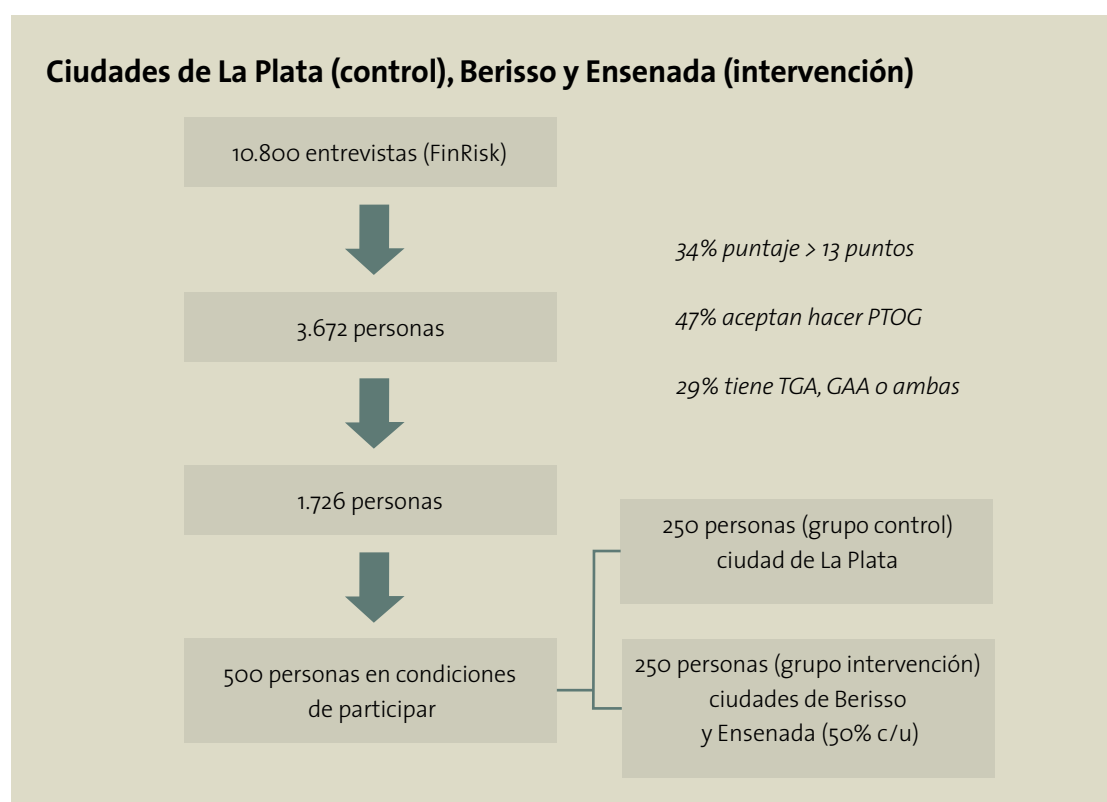
Figura 3. Etapas de implementación del PPDBA

1. *Grupo intervención autoadministrada*, que recibirá asesoramiento sobre estilo de vida a cargo de un médico y material educativo impreso (idéntico al del grupo de intervención intensificada). El asesoramiento médico incluirá la enumeración de acciones capaces de prevenir/retardar el desarrollo de la DMT2 y las facilidades disponibles en su comunidad para su implementación. Se les facilitará el acceso a la consulta nutricional y a la de actividad física a aquellos participantes que lo soliciten.
2. *Grupo intervención intensificada*, que recibirá intervenciones intensivas sobre estilo de vida saludable (educación y actividad física en pequeños grupos).

La *intervención nutricional* consiste en la asistencia obligatoria a seminarios grupales mensuales. En los seminarios se brindarán conocimientos sobre el plan de alimentación saludable, sus aliados y barreras potenciales y cómo lograr las metas fijadas en la intervención. Estas metas son:

- i) reducción de peso >5% en personas con sobrepeso/obesidad según IMC (>25 y 30 kg/m², respectivamente),
- ii) consumo total de grasas < 30 % del total de calorías ingeridas,
- iii) consumo de grasas saturadas < 10 % del total de calorías ingeridas,
- iv) disminución del consumo de sal y sacarosa (azúcar de mesa) y
- v) consumo de frutas o vegetales de al menos 500 g diarios.

Figura 4. Área de implementación del PPDBA



Los participantes del grupo intervención se dividirán en subgrupos de quince participantes para los seminarios grupales que se realizarán mensualmente durante el primer año de la intervención y en forma bimestral durante el segundo año. Estos seminarios estarán a cargo de nutricionistas previamente entrenados y supervisados por la nutricionista y el grupo de apoyo motivacional del estudio.

La *intervención de actividad física* consiste en prácticas y seminarios grupales (quince personas) desarrollados semanalmente (tres veces por semana) con un profesor de Educación Física previamente entrenado, tal como se describió en el párrafo anterior. El objetivo de esta intervención es practicar regularmente ejercicio de intensidad moderada durante 30 min/día o más. Las actividades grupales serán mensuales durante el primer año de la intervención y bimestrales durante el segundo año.

El período de seguimiento de los participantes de ambos grupos tendrá una duración de veinticuatro meses, que se contabilizarán a partir de la conformación de los dos grupos e inicio de las actividades educativas. Durante ese período, los participantes de ambos grupos tendrán dos visitas médicas, en los meses doce y veinticuatro. En cada una de ellas se realizará una PTOG y un examen clínico completo y se registrarán diversas variables, en particular, peso corporal, circunferencia de cintura, presión arterial, HbA_{1c} y perfil lipídico.

En los casos en los que se detecte DMT₂, la persona será dada de baja en el estudio y derivada a su médico personal con una carta en la que se describa el diagnóstico de diabetes y se le sugiera prescribir su tratamiento ad hoc.

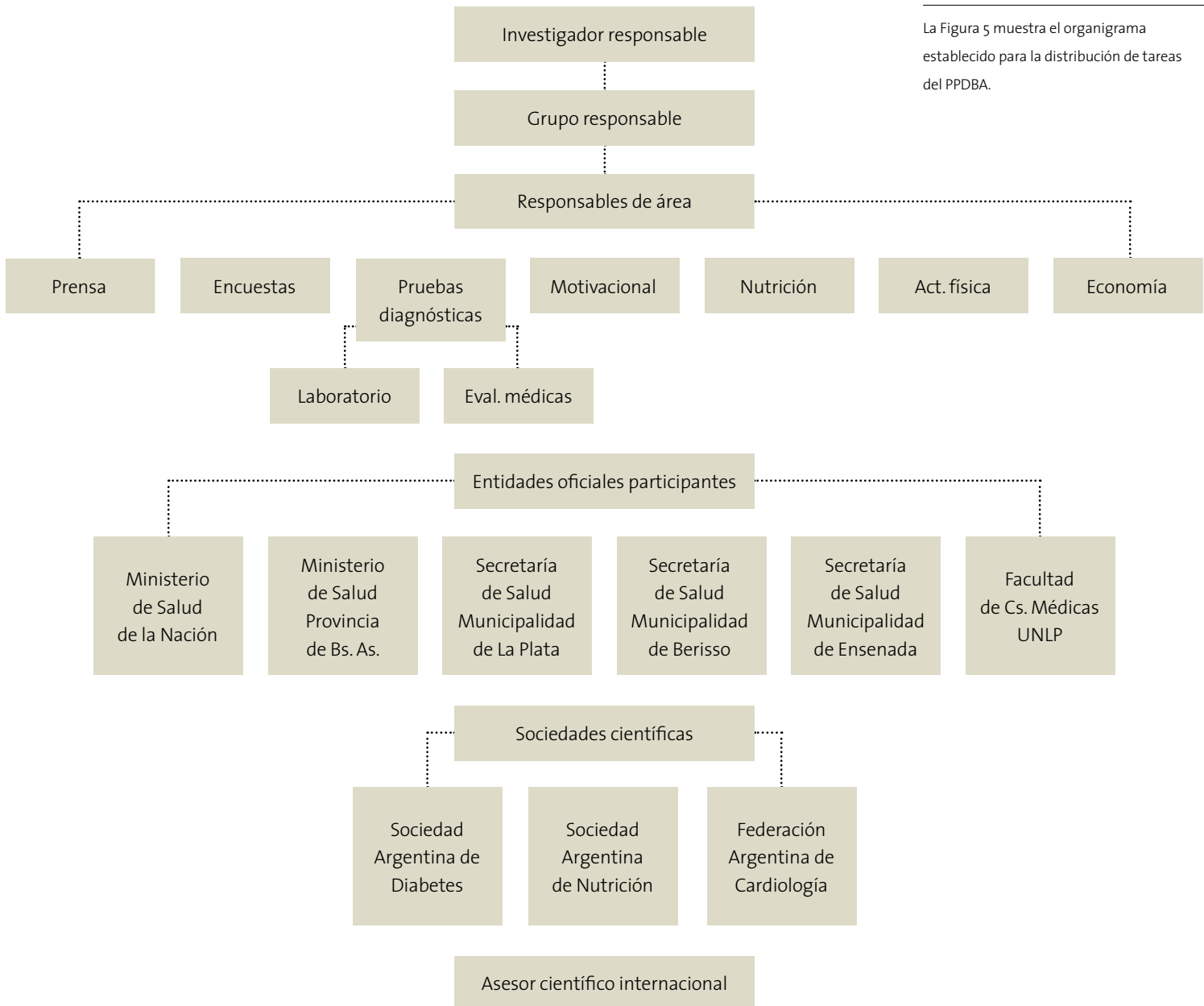
En el caso del grupo de intervención autoadministrada, en cada visita se impartirán nuevas recomendaciones, tanto al participante como a su médico de cabecera, y se incluirán datos sobre las mediciones efectuadas.

ESTRATEGIAS PARA LOGRAR LA ADHERENCIA DE LOS PARTICIPANTES A LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La adopción de un estilo de vida saludable por parte de adultos sin una percepción sólida de enfermedad o riesgo inmediato es un desafío permanente. Para disminuir su impacto negativo, emplearemos dos estrategias diferentes:

1. Entrenamiento de los docentes (educación alimentaria y práctica de actividad física) en técnicas de motivación preparadas por el grupo de apoyo psicológico.
2. Sistema de llamados telefónicos semanales a los enrolados en el grupo de intervención intensificada en el que se empleará un diálogo preestructurado.

ORGANIZACIÓN CIENTÍFICA Y RESPONSABILIDADES



La Figura 5 muestra el organigrama establecido para la distribución de tareas del PPDBA.

Cada área tiene un responsable y varios colaboradores.

RESULTADOS ESPERADOS

Confiamos en que la implementación del PPDBA brindará resultados que facilitarán la utilización de diversas técnicas a aplicar a gran escala en el sector de la Salud Pública, de la Seguridad Social y del Sector Prepago para prevenir el desarrollo de la DMT2. Complementariamente, permitirá optimizar el uso de recursos humanos y económicos en todos los subsectores de la salud, disponer de una comunidad más sana y eficiente y mejorar la calidad de vida de la población general.

Agradecimientos. El PPDBA está financiado con un subsidio del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, el CONICET y la empresa Sanofi de Argentina (PID 2012-0051). Sus responsables agradecen a A. Di Maggio por su colaboración en la preparación y edición final del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruber W., Lander T., Leese B., Songer T. y Williams R. (eds.): *The Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group*, Bruselas, International Diabetes Federation, World Health Organization, 1997.
2. Jönsson B.: "The economic impact of diabetes", *Diabetes Care*, 21, Supplement 3, C7-C10, 1998.
3. Ferrante D. y Virgolini M.: "Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina", *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 75(1), 2007. Versión online ISSN 1850-3748.
4. Ferrante D., Linetzky B., Konfino J., King A., Virgolini M., Laspiur S.: "Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de corte transversal", *Revista Argentina de Salud Pública*, vol. 2(6), 34-41, 2011.
5. Gagliardino J. J. y Olivera E.: (1997) "The regions and their health care systems: Latin America", en: Gruber W., Lander T., Leese B., Songer T. y Williams R. (eds.): *The Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group*, Bruselas, International Diabetes Federation, World Health Organization, p. 51-59.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: "The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus", *The New England Journal of Medicine*, 329, 977-986, 1993.
7. 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*, vol. 352(9131), 837-853, 1998.
8. Eastman R. C., Javitt J. C., Herman W. H., et al.: "Model of complications of NIDDM II. Analysis of the Health Benefits and Cost-effectiveness of Treating NIDDM with the Goal of Normoglycemia", *Diabetes Care*, 20, 735-744, 1997.
9. Chan J. C., Gagliardino J. J., Baik S. H., et al. for the IDMP5 Investigators: "Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS)", *Diabetes Care*, 32, 227-233, 2009.
10. Gagliardino J. J., Martella A., Etchegoyen G. S., et al.: "Hospitalization and re-hospitalization of people with and without diabetes in La Plata, Argentina: comparison of their clinical characteristics and costs", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 65, 51-59, 2004.
11. Olivera E. M., Pérez Duhalde E. y Gagliardino J. J.: "Costs of temporary and permanent disability induced by diabetes", *Diabetes Care*, 14, 593-596, 1991.
12. *Ibid.*
13. Davies M. J., Tringham J. R., Troughton J. y Khunti K. K.: "Prevention of Type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its application in a UK setting", *Diabet Med*, 21(5), 403-414, 2004.
14. Williamson D. F., Vinicor F. y Bowman B. A.; Centers For Disease Control And Prevention Primary Prevention Working Group: "Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy", *Annals of Internal Medicine*, 140(11), 951-957, 2004.
15. U.S. Preventive Services Task Force: "Recommendations and rationale for screening for gestational diabetes mellitus", en *Guide to Clinical Preventive Services*, 3.º ed. Washington, DC, Office of Disease Prevention and Health Promotion, 287-93, 2003.
16. Hayes C. y Kriska A.: "Role of physical activity in diabetes management and prevention". *Journal of the American Dietetic Association*, 108 (4 Suppl 1), S19-23, 2008.
17. Madden S. G., Loeb S. J y Smith C.A.: "An integrative literature review of lifestyle interventions for the prevention of type II diabetes mellitus", *Journal of Clinical Nursing*, 17(17), 2243-2256, 2008.
18. Burnet D. L., Elliott L. D., Quinn M. T., Plaut A. J., Schwartz M. A. y Chin M. H.: "Preventing diabetes in the clinical setting", *Journal of General Internal Medicine*, 21(1), 84-93, 2006.
19. Williamson D. F., Vinicor F. y Bowman B. A.; Centers For Disease Control And Prevention Primary Prevention Working Group, *op. cit.* supra, nota 14.
20. 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*, 27, 727-733, 2004.
21. Engelgau M. M., Thompson T.J., Smith P.J, et al.: "Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements", *Diabetes Care*, 18(4), 463-466, 1995.
22. Guillausseau P.J., Charles M. A., Paolaggi F., et al.: "Comparison of HbA1 and fructosamine in diagnosis of glucose-tolerance abnormalities", *Diabetes Care*, 13(8), 898-900, 1990.
23. Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS.: "The glycohaemoglobin assay as a screening test for diabetes mellitus: the Islington Diabetes Survey", *Diabet Med*, 4(3):254-259, 1987.
24. Hanson R. L., Nelson R. G., McCance D. R., et al.: "Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus", *Archives of Internal Medicine*, 153(18), 2133-2140, 1993.
25. Lindström J. y Tuomilehto J.: "The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk", *Diabetes Care*, 26, 725-731, 2003.
26. Saaristo T., Peltonen M., Lindström J., Saarikoski L., Sundvall J., Eriksson J. y Tuomilehto J.: "Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome", *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2, 67-72, 2005.

27. Balkau B., Lange C., Fezeu L., *et al.*: "Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR)", *Diabetes Care*, 31, 2056-2061, 2008.
28. Hippiusley-Cox J., Coupland C., Robson J., Sheikh A. y Brindle P.: "Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore", *BMJ*, 338: b880, 2009.
29. Griffin S. J., Little P. S., Hales C. N., Kinmonth A. L. y Wareham N. J.: "Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice", *Diabetes/Metabolism Research Reviews*, 16, 164-171, 2000.
30. Schmidt M. I., Duncan B. B. y Bang H., *et al.*: "The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study", *Diabetes Care*, 28, 2013-2018, 2005.
31. Ramachandran A., Snehalatha C., Vijay V., Wareham N. J. y Colagiuri S.: "Derivation and validation of diabetes risk score for urban Asian Indians", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 70, 63-70, 2005.
32. Aekplakorn W., Bunnag P., Woodward M., *et al.*: "A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population", *Diabetes Care*, 29, 1872-1877, 2006.
33. Al-Lawati J. A. y Tuomilehto J.: "Diabetes risk score in Oman: a tool to identify prevalent type 2 diabetes among Arabs of the Middle East", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77, 438-444, 2007.
34. Schwarz P. E., Li J., Lindstrom J. y Tuomilehto J.: "Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice", *Hormone and Metabolic Research*, 41, 86-97, 2009.
35. Glümer C., Vistisen D., Borch-Johnsen K. y Colagiuri S.: "Risk scores for type 2 diabetes can be applied in some populations but not all", *Diabetes Care*, 29(2), 410-414, 2006.
36. Wareham N. J., Griffin S. J.: "Should we screen for type 2 diabetes? Evaluation against National Screening Committee criteria", *BMJ*, 322(7292), 986-988, 2001.
37. Eborall H., Davies R., Kinmonth A. L., Griffin S. y Lawton J.: "Patients' experiences of screening for type 2 diabetes: prospective qualitative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial", *BMJ*, 335(7618), 490-496, 2007.
38. Wylie G., Hungin A. P. y Neely J.: "Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions", *BMJ*, 324(7347), 1190-1196, 2002.
39. Domenighetti G., Grilli R. y Maggi J. R.: "Does provision of an evidence-based information change public willingness to accept screening tests?", *Health Expectations*, 3(2), 145-150, 2000.
40. Raffle A. E.: "Information about screening - is it to achieve high uptake or to ensure informed choice?", *Health Expectations*, 4(2), 92-98, 2001.
41. Farmer A. J., Doll H., Levy J. C. y Salkovskis P. M.: "The impact of screening for Type 2 diabetes in siblings of patients with established diabetes", *Diabetic Medicine*, 20(12), 996-1004, 2003.
42. Harris S. B. y Zinman B.: "Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations", *Diabetes Care*, 23(7), 879-881, 2000.
43. Hussain A., Claussen B., Ramachandran A. y Williams R.: "Prevention of type 2 diabetes: a review", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76(3), 317-326, 2007.
44. Olivera E. M., Pérez Duhalde E. y Gagliardino J. J., *op. cit.* supra nota 11.
45. Eriksson K. F. y Lindgärde F.: "Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study", *Diabetologia*, 34(12), 891-898, 1991.
46. Burnet D. L., Elliott L. D., Quinn M. T., Plaut A. J., Schwartz M. A. y Chin M. H., *op. cit.* supra, nota 18.
47. Pan X. R., Li G. W., Hu Y. H., *et al.*: "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study", *Diabetes Care*, 20(4), 537-544, 1997.
48. Lindström J., Louheranta A., Mannelin M., *et al.*, Finnish Diabetes Prevention Study Group, The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): "Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity", *Diabetes Care*, 26(12), 3230-3236, 2003.
49. The Diabetes Prevention Program: "Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 22(4), 623-634, 1999.
50. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., Mukesh B., Bhaskar A. D., Vijay V.; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP): "The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1)", *Diabetologia*, 49, 289-297, 2006.
51. Kilkkinen A., Heistaro S., Laatikainen T., *et al.*: "Prevention of type 2 diabetes in a primary health care setting. Interim results from the Greater Green Triangle (GGT) Diabetes Prevention Project", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 76(3), 460-462, 2007.
52. Oldroyd J. C., Unwin N. C., White M., Mathers J. C. y Alberti K. G.: "Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 72(2), 117-127, 2006.
53. Eriksson K. M., Westborg C. J. y Eliasson M. C.: "A randomized trial of lifestyle intervention in primary healthcare for the modification of cardiovascular risk factors", *Scandinavian Journal of Public Health*, 34(5), 453-461, 2006.
54. Li G., Zhang P., Wang J., *et al.*: "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*, 371(9626), 1783-1789, 2008.
55. Lindström J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M., *et al.*; 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*, 368(9548), 1673-1679, 2006.
56. Madden S. G., Loeb S. J y Smith C. A., *op. cit.* supra, nota 17.
57. The Diabetes Prevention Program, *op. cit.* supra, nota 49.
58. Fontbonne A., Charles M. A., Juhan-Vague I., *et al.*: “The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution”, *Diabetes Care*, 19, 920-926, 1996.
59. Ratner R. E., Christophi C. A., Metzger B. E., *et al.*; The Diabetes Prevention Program Research Group: “Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions”, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93, 4774-4779, 2008.
60. Hess A. M. y Sullivan D. L.: “Metformin for prevention of type 2 diabetes”, *The Annals of Pharmacotherapy*; 38(7-8), 1283-1285, 2004.
61. Lilly M. y Godwin M.: “Treating prediabetes with metformin. Systematic review and meta-analysis”, *Canadian Family Physician*, 55, 363-369, 2009.
62. Hanefeld M., Karasik A., Koehler C., Westermeier T. y Chiasson J. L.: “Metabolic syndrome and its single traits as risk factors for diabetes in people with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial”, *Diabetes and Vascular Disease Research*, 6(1), 32-37, 2009.
63. Chiasson J. L., Gomis R., Hanefeld M., Josse R. G., Karasik A. y 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*, 21(10), 1720-1725, 1998.
64. Chiasson J. L., Josse R. G., 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*, 359(9323), 2072-2077, 2002.
65. 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*, 373(9675), 1607-1614, 2009.
66. *Ibid.*
67. Knowler W. C., Hamman R. F., Edelstein S. L., *et al.*; Diabetes Prevention Program Research Group: “Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. Diabetes”, 54(4), 1150-1156, 2005.
68. Gerstein H. C., Yusuf S., Bosch J., *et al.*; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investiga-
- tors: “Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial”, *Lancet*, 368(9541), 1096-1105, 2006.
69. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S., *et al.*: “Pioglitazone does not enhance the effectiveness of life style modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: resultado of the Indian Diabetes Prevention Program-2 (IDPP-2)”, *Diabetologia*, 52, 1019-1026, 2009.
70. Lindgren P., Lindström J., Tuomilehto J., Uusitupa M., Peltonen M., Jöns-son B., de Faire U., Hellénius M. L; DPS Study Group: “Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective”, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 23(2), 177-183, 2007.
71. Li R., Zhang P., Barker L. E., Chowdhury F. M., Zhang X.: “Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review”, *Diabetes Care*, 33(8), 1872-1894, 2010.
72. Herman W. H., Edelstein S. L., Ratner R. E., Montez M. G., Ackermann R. T., Orchard T. J., Foulkes M. A., Zhang P., Saudek C. D., Brown B.; Diabetes Prevention Program Research Group: “Effectiveness and cost-effectiveness of diabetes prevention among adherent participants”, *The American Journal of Managed Care*, 19(3), 194-202, 2013.
73. Watson P., Preston L., Squires H., Chilcott J. y Brennan A.: “Modelling the Economics of Type 2 Diabetes Mellitus Prevention: A Literature Review of Methods”, *Applied Health Economics and Health Policy*, 12(3), 239-253, 2014.
74. Norinder A. A., Persson U., Nilsson P., Nilsson J. A., Hedblad B., Berglund G.: “Costs for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmö Preventive Project: a large-scale community screening programme”, *Journal of Internal Medicine*, 251, 44-52, 2002.
75. *Agenda de Salud para las Américas 2008-2017*. Presentada por los Ministros de Salud de las Américas en la Ciudad de Panamá, junio de 2007, [en línea], http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Agenda_Salud_para_las_Americas_2008-2017.pdf
76. Lindström J. y Tuomilehto J., *op. cit.*, supra, nota 25.
77. Saaristo T., Peltonen M., Lindström J., Saarikoski L., Sundvall J., Eriksson J. y Tuomilehto J., *op. cit.*, supra, nota 26.
78. Lindström J. y Tuomilehto J., *op. cit.*, supra, nota 25.

Juan J. Gagliardino es investigador superior del CONICET, profesor consulto de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata y director del CENEXA (Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada), UNLP, CONICET La Plata.