

Prevención primaria de diabetes tipo 2. Estado actual del conocimiento

Álvarez A¹, Basile R², Bertaina³ V, Caporale J⁴, Castelli M⁵, Giménez L⁶, Guntsche E⁷, Litwak L⁸, Lijteroff G⁹, Masciotra F, Sinay I y Gagliardino JJ³; Grupo FIDIAS*

¹Hospital Italiano, ²Sociedad Argentina de Nutrición, ³ANMAT, ⁴ACENEXA, ⁵Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET LA PLATA), ⁶Confederaciones de Farmacias, ⁷OMINT, ⁸Universidad de Cuyo, ⁹Sociedad Argentina de Diabetes, ⁹Federación Argentina de Entidades de Lucha Contra la Diabetes.

*FIDIAS – Foro Interdisciplinario sobre Diabetes en Argentina.

Trabajo recibido el 17 de mayo de 2010 y aceptado el 9 de junio de 2010

Dirección Postal: Dr. Juan José Gagliardino E-mail: direccion@cenexa.org

Resumen

La prevalencia de diabetes tipo 2 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. Sería entonces razonable pensar que para disminuir su impacto socioeconómico deberíamos mejorar la calidad de atención de las personas con diabetes y simultáneamente prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas con alto riesgo de padecerla.

Para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes se han desarrollado cuestionarios de probada sensibilidad y especificidad diagnóstica. Existe acuerdo en que identificación de estas personas no produce impactos psicológicos importantes o duraderos en la población encuestada.

Existen además estrategias no farmacológicas y farmacológicas capaces de prevenir/retrasar el desarrollo de diabetes en las personas en riesgo. 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 las 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.

Abstract

The prevalence of type 2 diabetes (T2DM) is continuously increasing worldwide, and its poor control causes serious complications that reduce the quality of life of people suffering the disease and increase medical care costs. To decrease diabetes socio-economic impact, we should improve treatment efficacy and simultaneously prevent its development in people at high risk.

Questionnaires with proven diagnostic sensitivity and specificity have been set up to identify people at risk of developing diabetes, without producing important or long-lasting psychological impact on the surveyed population. Also, non-pharmacological and pharmacological strategies can be used to prevent/delay the development of diabetes in people at risk. The former, consisting in the adoption of a healthy dietary plan and the practice of regular physical activity, result in up to 58% of prevention, have been effective in different populations (Sweden, China, Finland, North America and India), and their preventive effect persists up to 10 years after the intervention. Among pharmacological interventions, metformin, α -glucosidase inhibitors (acarbose) and thiazolidinediones have preventive effectiveness, which in general is lower than that of lifestyle changes. Economic studies agree that both, diabetes detection by means of surveys as well as preventive interventions are cost-effective.

Antecedentes

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DMT2) aumenta continua y progresivamente 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 2005 al 8,4% de la población adulta, cifra que aumentó al 9,6% en 2010 (Primera y Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2006 y 2010); alrededor del 66% de las personas con diabetes padecen complicaciones crónicas³.

Aunque la evidencia disponible muestra que el control adecuado de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a la diabetes previene el desarrollo y progresión de complicaciones^{4,5} en forma costo-efectiva⁶, a nivel mundial no se logran metas terapéuticas para alcanzar dicha prevención. Sería entonces razonable pensar que para disminuir el impacto socioeconómico de la DMT2, deberíamos simultáneamente mejorar el control y prevenir el desarrollo de la enfermedad en personas con alto riesgo de padecerla⁷, cuyo número es similar al de las personas con diabetes⁸.

La literatura muestra que se ha logrado prevenir el desarrollo de la DMT2 en personas con alto riesgo (con tolerancia a la glucosa alterada, TGA) en países con diferentes características étnicas y socioeconómicas y diferente 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.

Según el Grupo de Trabajo en Prevención Primaria del CDC⁸, para tener éxito en dicha prevención, 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.

A fin de facilitar la toma de decisiones y lograr la implementación de programas de prevención efectiva del desarrollo de DMT2, describiremos brevemente las evidencias disponibles en la literatura internacional.

Identificación de personas en riesgo de desarrollar diabetes

Dado que la determinación de la glucemia en población general para identificar personas en riesgo de desarrollar diabetes no es costo-efectiva, se han desarrollado cuestionarios que lo logran con alta sensibilidad y especificidad mediante el relevamiento de diversos parámetros (edad, índice de masa corporal [IMC] e historia familiar de diabetes) y estableciendo un puntaje de riesgo determinado⁹.

Uno de esos cuestionarios es el FINRISK¹⁰, que utiliza variables categóricas tales como edad, IMC, circunferencia de cintura, tratamiento previo o actual de hipertensión, práctica de actividad física y consumo diario de frutas y vegetales. Con él se evaluó prospectivamente (5 años) la aparición de diabetes en 4.435 personas, demostrando una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 81 y 76%, respectivamente.

Otros cuestionarios diseñados con idéntico objetivo son los de Glümer y colaboradores⁹, Balkau y colaboradores¹¹ y Hippisley-Cox y colaboradores (QDScore)¹². Existen otros cuestionarios cuya descripción omitimos por razones de espacio pero que el lector interesado puede consultar¹³⁻¹⁸.

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

Aunque hay estudios que destacan el efecto perjudicial del uso de cuestionarios (diagnósticos erróneos¹⁹, actitudes negativas de personas con riesgo identificadas mediante su uso²⁰, disminución de la sensación de salud relacionada con falsos positivos²¹), la mayoría sugiere que el impacto psicológico es menor y de corta

duración²². En general, los participantes describen al pesquaje de diabetes como “una cosa buena” que permite diagnosticar la enfermedad en un estadio temprano y probablemente más susceptible al tratamiento. La revisión sistemática de estudios sobre el impacto psicológico al recibir información sobre riesgo no muestra aumento del nivel de ansiedad en el largo plazo (mayor a un mes), pero cuando las exigencias y el tratamiento de la enfermedad tienen mayor complejidad, la ansiedad aumenta y puede combinarse con depresión^{23,24}. Muchas personas con Tolerancia alterada a la glucosa (TGA) o glucemia en ayunas alterada (GAA) no manifiestan intención de cambiar su estilo de vida, lo que sugiere que desconocen el riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones. Esto destaca la necesidad de una campaña de información amplia y clara de sus ventajas previa a la implementación de estos pesquajes para optimizar sus beneficios²⁵⁻²⁷.

Prevención primaria de Diabetes Tipo 2: Estrategias no farmacológicas Intervención sobre el estilo de vida

Estas intervenciones implican el control de los factores de riesgo modificables a través de cambios del estilo de vida (plan de alimentación y actividad física). Para optimizar la adhesión a dichos cambios, es importante considerar que el estilo de vida está fuertemente relacionado con aspectos culturales y sociales²⁸.

Los estudios de intervención sobre el estilo de vida demuestran que la progresión de TGA a diabetes se puede reducir en un 50-60%²⁹ con cambios moderados en poblaciones con diferentes características étnicas y socioculturales tales como Suecia, China, Finlandia, Norteamérica e India. Los principales factores de riesgo modificables son la obesidad (IMC>30 kg/m²), el sedentarismo y un plan de alimentación no saludable.

Estudio Malmö: 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) en los que indujeron cambios en el estilo de vida, y otros dos grupos sin intervención (TGA y TGN)³⁰. Luego 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 con TGN (6,5 vs. 6,2% personas/años

de riesgo) y menor que la observada en personas con TGA no intervenidas (14% personas/años de riesgo). La disminución de la mortalidad se correlacionó con la disminución del peso y el aumento de la actividad física.

Estudio Da Qing: Su objetivo fue determinar si el plan de alimentación y la actividad física podían retrasar el desarrollo de DMT2, sus complicaciones micro y macrovasculares y el exceso de mortalidad atribuible a ellas en personas con TGA³¹. El estudio se desarrolló en 33 clínicas de Da Qing (China) e incluyó 110.660 hombres y mujeres entre los que se identificaron 577 personas con TGA que se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos: control, tratados con plan de alimentación, tratados con práctica regular de actividad física y combinación de ambos. En cada grupo se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) cada 2 años durante 6 años para identificar a los que desarrollaban DMT2. A su término registraron una incidencia acumulativa de diabetes del 67,7% en el grupo control, 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 un 42% ($p<0,005$).

En las personas que no desarrollaron diabetes, los cambios de peso fueron modestos (aumento de 0,93 kg y reducción de 1,77 kg), sugiriendo que la actividad física fue el factor más importante³².

Estudio de Prevención de Diabetes (DPS): Estudio desarrollado en Finlandia que 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 lípidos³³. Incluyó 522 personas de edad media, con sobrepeso y TGA, divididos aleatoriamente en grupo con controles y cuidados habituales, y grupo con intervención intensiva en el estilo de vida: reducir el peso corporal > 5% y las grasas totales y saturadas; 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 y el grupo de la intervención recibió consejo dietético individualizado 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, el grupo de intervención redujo un 58% el desarrollo de diabetes, registrándose además 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.

Estudio de Prevención de Diabetes (DPP): Estudio aleatorio desarrollado en EEUU para probar estrategias farmacológicas y no farmacológicas destinadas a prevenir/retrasar el desarrollo de DMT2 en personas con TGA y GAA³⁴. Los grupos de tratamiento fueron:

1. Grupo control: No intervención.
2. Grupo de intervención intensiva sobre estilo de vida para lograr y mantener una reducción del peso inicial no menor al 7% mediante un plan de alimentación saludable y práctica de actividad física moderada (correr, 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 entrega de información escrita, una sesión individual de 20-30 min sobre plan de alimentación, actividad física (30 min, 5 días/semana) y recomendaciones respecto al consumo de alcohol y cigarrillos.
4. Grupo de troglitazona: Se interrumpió por la hepatotoxicidad de la droga.

Al cabo de 2,8 años, hubo una reducción relativa del 58% en la progresión de TGA a DMT2 en el grupo 2 comparado con el 1, y una reducción del 31% en el grupo 3.

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 3 años de seguimiento en 3 diferentes grupos conformados en forma aleatoria: control, con cambios del estilo de vida y tratados con metformina³⁵. 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 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.

Otros ejemplos de prevención mediante cambios de estilo de vida. Efecto aislado de la actividad física

Una revisión sistemática de estudios controlados registrados en MEDLINE (1966–2006) y EMBASE (1980–2006) en los que se verificó dicho efecto sobre la glucemia y el riesgo de desarrollar DMT2 en personas con TGA o GAA, mostró que en 20 estudios longitudinales de cohorte la práctica regular de actividad física (nivel moderado a intenso) redujo sustancialmente el riesgo de DMT2 en un 20-30%³⁶. Dicha reducción sería más elevada en personas con mayor riesgo de desarrollar diabetes (obesos, familiares de personas con diabetes o TGA). En adultos con TGA o alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), el aumento moderado de la intensidad de la actividad física (150 min/semana) redujo el riesgo de progresión a diabetes y 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 riesgo³⁶.

Donahue y colaboradores³⁷ encuestaron personas en riesgo de desarrollar diabetes atendidos en el nivel primario de atención para determinar:

- Hábitos de actividad física, sus estímulos y barreras.
- Características asociadas con mayor actividad física.
- Las propiedades psicométricas de un instrumento para medir factores que influyen en la práctica de actividad física.

El estudio fue de tipo transversal e incluyó 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 con el cuestionario de la American Diabetes Association. 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 predictor demográfico significativo de dicha práctica fue un mayor nivel educativo (OR 1,72; IC 95% 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 su práctica (OR 0,38; 95% IC 0,17–0,87). Los autores concluyeron que las personas en riesgo para desarrollar diabetes que priorizan la actividad física, encuentran tiempo para practicarla y están menos preocupados por sus lesiones, tienen mayor posibilidad de ser físicamente activos. En consecuencia, la atención en el nivel primario y las intervenciones comunitarias deben apuntar a estas áreas para optimizar la adherencia a la actividad física en programas de prevención primaria de diabetes.

Una reciente revisión sistemática de Cochrane³⁸ mostró que las intervenciones educativas basadas en actividad física y dieta son efectivas para reducir la incidencia de DM2 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.

Se encontraron efectos beneficiosos en todos los estudios excepto dos; en el primero porque muchas personas del grupo control hacían actividad física³⁹ y en el segundo porque sólo una baja proporción de personas tuvieron cambios de comportamiento a largo plazo⁴⁰.

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 DM2⁴¹.

Efecto aislado del plan de alimentación

El estudio de Swinburn y colaboradores⁴² intentó determinar si la reducción en la ingesta de grasas en personas con TGA puede reducir el peso corporal y mejorar la glucemia en un plazo de 5 años. El grupo con dieta reducida en grasas asistió a sesiones mensuales de educación en pequeños grupos durante 1 año. Se controló peso corporal y se realizó PTOG en 136 participantes durante la visita inicial, a los 6 meses y al año (final de la intervención), con seguimiento a 2 (n=104), 3 (n=99) y 5 (n=103) años.

La 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, -1,6 kg a los 3 y 1,1 kg a los 5 años). La dieta reducida en grasas también redujo la proporción de personas con TGA que desarrolló DM2 al año (47 vs. 67%, $p < 0,05$), no hallándose diferencias entre los grupos en los años subsiguientes. Estos resultados demuestran el impacto favorable de los programas de intervención nutricional sobre los factores de riesgo para DM2 y los FRCV asociados en personas con sobrepeso.

Efecto a largo plazo de la prevención de DM2 mediante cambios del estilo de vida

Aunque las intervenciones intensivas sobre el estilo de vida reducen la incidencia de DM2 en personas con TGA, no está claro por cuánto tiempo se extienden estos beneficios. Para responder este interrogante, se hizo un seguimiento a 20 años a los participantes del estudio Da Qing Diabetes Prevention Study después de su terminación⁴³, evaluando incidencia de diabetes y de 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.

Las personas del grupo de intervención combinada tuvieron una incidencia de diabetes 51% y 43% menor durante el período de intervención activa y 20 años después de la misma, respectivamente. No hubo diferencia significativa entre los grupos intervención y control en la incidencia del primer evento de ECV y en la mortalidad por ECV y por toda causa. Tampoco se encontraron cambios significativos de 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 después; no está claro en cambio si pueden 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 Study⁴⁴ revisaron su casuística. Para ello, identificaron personas que luego de una media de 4 años del período de intervención activa no tenían diabetes y las controlaron durante un período medio de 7 años, registrándose incidencia de diabetes, peso corporal, práctica de actividad física y consumo de grasa, grasa saturada y fibra.

Los resultados 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 que se asoció con el éxito para 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/semana de bicicleta, caminar u otros).

Los cambios beneficiosos en el estilo de vida en el grupo de la 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 si las intervenciones en el estilo de vida en personas con alto riesgo de desarrollar DMT2 se mantienen al finalizar el estudio, se logra una reducción en la incidencia de diabetes.

En función de todos estos resultados, se ha sugerido que las investigaciones futuras de prevención primaria de diabetes deben apuntar al largo plazo para determinar la necesidad de potenciar intervenciones u otros métodos a fin de disminuir la incidencia de DMT2⁴⁵.

Condiciones que facilitan el logro de la prevención primaria de diabetes mediante cambios en el estilo de vida

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

Todos los estudios demostraron la importancia de la familia y el contexto social en la prevención de la diabetes. La familia es la clave del apoyo social, ya que la intervención sobre un integrante indefectiblemente afecta a los otros. En consecuencia, los estudios de este tipo deben involucrar a la familia para obtener mejores resultados.

Intervenciones farmacológicas

Metformina: como mencionáramos anteriormente, una de las ramas del DPP administró metformina a personas con TGA, obteniendo una disminución significativa (31%) en la ocurrencia de DMT2 vs. el grupo placebo. Los investigadores estimaron que mientras los cambios de 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 personas³⁴. No se ha confirmado la eficacia de la metformina en el largo plazo.

Ratner y colaboradores probaron el efecto preventivo de la metformina en mujeres incluidas en el DPP con antecedente previo de diabetes gestacional (DG)⁴⁶; la incidencia de DMT2 fue mayor (71%) y la metformina redujo un 50% el riesgo de desarrollar diabetes vs. el 14% en aquellas sin ese antecedente.

Hess y Sullivan⁴⁷ y más recientemente Lilly y Godwin⁴⁸ 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.

Inhibidores de la alfa glucosidasa (Acarbosa): El estudio STOP-NIDDM evaluó el efecto de la acarbosa sobre la progresión de TGA a DMT2⁴⁹; para ello administraron 100 mg de la droga antes de cada una de las 3 comidas diarias a 221 personas, mientras que a otras 285 personas le administraron placebo. Ambas intervenciones se complementaron con cambios en el estilo de vida.

En un seguimiento de 3,3 años, en el grupo acarbosa se registró una reducción del 25% en el riesgo de progresar de TGA a DMT2 (riesgo relativo 0,75 [95% IC-0,63-0,90], $p=0,0015$). Sin embargo, en las personas reevaluadas mediante una segunda PTOG, la reducción fue del 32%, similar a lo observado con metformina en el DPP. Según los autores, habría que tratar 11 personas con TGA durante 3,3 años para evitar un caso de DM2^{50,51}. Es interesante destacar que además se observó una reversión de TGA a TGN en un número significativo de personas.

Otro trabajo prospectivo realizado en Japón en personas con TGA seguidas por un mínimo de 3 años⁵² y tratados con voglibosa (0,2 mg 3 veces/día [$n=897$]) vs. placebo ($n=883$), tuvo como objetivo primario detener la progresión de TGA a DMT2 y como objetivo secundario la remisión de TGA a TGN. Sus resultados mostraron una reducción del 40,5% significativamente mayor (HR: 0,595 [95% IC 0,433-0,818] $p=0,0014$) del riesgo de evolución a DMT2 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) ($p<0,0001$). Al igual que con la acarbosa, las personas bajo tratamiento con voglibosa presentaron mayor número de efectos secundarios gastrointestinales⁵².

Dado su perfil de seguridad, evidenciado por un muy bajo riesgo de hipoglucemia, este tipo de drogas puede ser útil en personas de edad avanzada con DMT2, que constituyen casi un 50% de la población total de DMT2⁵³.

Tiazolidinedionas (TZD): las TZD son drogas que al activar los receptores nucleares PPAR γ (peroxisome proliferator-activated gamma receptor) aumentan la sensibilidad de los tejidos periféricos y del hígado a la insulina y consecuentemente disminuyen la carga de trabajo de las células β pancreáticas, preservando así su funcionalidad. Esto se acompaña de una reducción de la glucemia y de la HbA1c (0,8-1,5%). Por ello se había incluido la troglitazona en una de las ramas del

estudio prospectivo DPP, y aunque su administración debió interrumpirse por sus efectos hepatotóxicos⁵⁴, los datos obtenidos a menos de un año de tratamiento mostraron una disminución de más del 60% en el riesgo de progresión de TGA a DMT2.

El estudio DREAM demostró que la administración de rosiglitazona (8 mg/día) durante 3 años redujo un 66% el riesgo de evolución de TGA y/o GAA a DMT2 (HR 0,40 [95% IC 0,35-0,46], $p<0,0001$) y una regresión del 50,5% de TGA o GAA a la normalidad vs. 30,3% en el grupo placebo (1,71 [1,57-1,85], $p<0,0001$)⁵⁵. También se observó una mayor incidencia de edema de miembros inferiores, anemia e insuficiencia cardíaca congestiva.

En un estudio aleatorio reciente que incluyó 602 personas con TGA, la administración de pioglitazona redujo en un 72% el riesgo de desarrollar DMT2 en un lapso medio de 2,4 años⁵⁶; estos resultados se asociaron con una disminución de la presión arterial diastólica, del espesor de la íntima-media carotídea y un aumento del colesterol-HDL. Como efecto adverso, se observó un aumento significativo del peso y de edemas.

En conclusión, si bien las TZD pueden considerarse una alternativa de intervención farmacológica adecuada en pacientes con alto riesgo de padecer DMT2 (con TGG y/o GAA), no se ha demostrado un efecto residual, ya que su efecto beneficioso sólo se observa mientras se las está administrando. Cuando se las administra a largo plazo, debe vigilarse la función hepática al comienzo del tratamiento, siendo los efectos adversos más importantes el edema y la insuficiencia cardíaca congestiva y, en algunos casos, las fracturas, especialmente en mujeres menopáusicas.

Costo-efectividad de los estudios de prevención

Norinder y colaboradores⁵⁷ estimaron retrospectivamente el costo del Proyecto Malmö durante el período 1974-1996, incluyendo la estimación de los costos del pesquaje, del aumento del tratamiento ambulatorio y de la atención hospitalaria evitados por disminución de la morbi-mortalidad consecutiva a la implementación del Proyecto. Los resultados mostraron que los gastos netos del reclutamiento y la intervención fueron SEK (Coronas suecas) 253 millones, mientras que el ahorro en los costos de atención fue de SEK (Coronas sue-

cas)143 millones (precios 1998). Considerando el costo de oportunidad de los recursos utilizados, 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, y que la costo-efectividad del pesquiasje de personas en riesgo aumenta cuando se realiza en ciertos grupos poblacionales (hipertensos y mayores de 70 años).

El DPP demostró que los costos de las intervenciones preventivas durante los 3 años del estudio fueron más altos, particularmente en el primer año, que los del grupo placebo⁵⁸. Desde la perspectiva del sistema de salud, los costos directos médicos por paciente en la intervención con medicación placebo, con metformina y con cambios de estilo de vida fueron US\$ 218, US\$ 2.681 y US\$ 2.919, respectivamente. El estudio de costos demostró que ambas intervenciones preventivas 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 se mantuvo la diferencia relativa entre ellas.

La relación costo-efectividad asociada a intervenciones de cambio de estilo de vida y metformina respecto al placebo fue US\$ 15.700 y US\$ 31.300 por caso de diabetes retrasado/prevenido, respectivamente, y US\$ 31.500 y US\$ 99.600 por año de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganado. En consecuencia, la intervención sobre estilos de vida registró la mejor relación costo-efectividad tanto desde la perspectiva de análisis del sistema de salud como del de la sociedad.

Respecto al financiamiento de intervenciones como las planteadas en el DPP, Ackermann y colaboradores⁵⁹ estimaron qué proporción de su costo sería aceptable para entidades de financiamiento de salud privadas. La conclusión fue que la intervención de cambio de estilo de vida del DPP en una población de al menos 50 años de edad prevendría el 37% de casos de DMT2 antes de los 65 años, a un costo de US\$ 1.288 por AVAC ganado. Esto resulta atractivo si se piensa en la reducción de 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.

Ramachandran y colaboradores⁶⁰ también estimaron los costos directos médicos y la relación costo-efectividad del estudio implementado en la India. Los costos del grupo 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 números necesarios para tratar (NNT) para prevenir/retrasar un caso de DMT2 fueron 6,4 con cambio de estilo de vida, 6,9 para metformina y 6,5 para la intervención compuesta. En términos relativos respecto al grupo control, la relación costo efectividad incremental a lo largo de los 3 años fue US\$ 1.052 para cambio de estilo de vida, US\$ 1.095 para metformina y US\$ 1.359 para la rama compuesta. Estos costos son inferiores a los registrados en EEUU debido a que en India el costo de la metformina y de los recursos humanos es sensiblemente menor. Utilizando el modelo Archimedes (modelo muy poderoso validado por más de 15 ensayos y diversos estudios epidemiológicos), se estimó que la intervención de cambio de estilo de vida costaría para la sociedad aproximadamente US\$ 62.600 por AVAC ganado, pudiendo ser costo-ahorrador si se lograra bajar el costo anual de la intervención de US\$ 672 a US\$ 100⁶¹.

Conclusiones

- La alta y creciente prevalencia de DMT2 y los altos costos de su atención debido al desarrollo y progresión de sus complicaciones crónicas representan una pesada carga para quienes la padecen, para la sociedad y para las entidades de salud pública y privada.
- Hay una población con alto riesgo de desarrollar DMT2 sobre la que puede intervenir efectivamente para prevenir/retrasar dicho desarrollo.
- Los cuestionarios disponibles para identificar personas con riesgo de desarrollar diabetes son costo-efectivos y su implementación no implica daños psicológicos importantes para los encuestados. Su eficacia se potencia mediante campañas previas de información masiva sobre los beneficios de su detección y tratamiento precoz.

- En personas con alto riesgo de desarrollar DMT2, las intervenciones sobre 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 consecuencia, 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.

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.

Bibliografía

1. Gruber W, Lander T, Leese B, et al. The Economics of Diabetes and Diabetes Care. A report of the Diabetes Health Economics Study Group. Brussels: IDF/WHO; 1997.
2. Jonsson B. The economic impact of diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(Suppl. 3):C7-C10.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, 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* 1997; 20: 735-44.
7. Davies MJ, Tringham JR, Troughton J, et al. 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.
8. 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.
9. Glümer C, Carstensen B, Sandbaek A et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004; 27: 727-733.
10. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26: 725-731.
11. 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* 2008; 31: 2056-61.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ* 2009; 338: b880.
13. Griffin SJ, Little PS, Hales CN et al. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 164-71.
14. Schmidt MI, Duncan BB, 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* 2005; 28: 2013-8.

15. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V et al. Derivation and validation of diabetes risk score for urban Asian Indians. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 63-70.
16. Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006; 29: 1872-7.
17. 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.
18. Schwarz PEH, Li J, Lindstrom J et al. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009; 41: 86-97.
19. Genuth SM, Houser HB, Carter JR Jr et al. Observations on the value of mass indiscriminate screening for diabetes mellitus based on a five-year follow-up. *Diabetes* 1978; 27(4): 377-83.
20. Bullimore SP, Keyworth C. Finding diabetics--a method of screening in general practice. *Br J Gen Pract* 1997; 47(419): 371-4.
21. Kerbel D, Glazier R, Holzapfel S et al. Adverse effects of screening for gestational diabetes: a prospective cohort study in Toronto, Canada. *J Med Screen* 1997; 4(3): 128-32.
22. Eborall H, Davies R, Kinmonth AL et al. Patients' experiences of screening for type 2 diabetes: prospective qualitative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 335(7618): 490.
23. 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.
24. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 585-90.
25. Wylie G, Hungin AP, Neely J. Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions. *BMJ* 2002; 324(7347): 1190.
26. Marteau TM, Kinmonth AL, Thompson S et al. 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.
27. Peel E, Parry O, Douglas M et al. 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.
28. Harris SB, Zinman B. Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 879-81. Review.
29. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A et al. Prevention of type 2 diabetes: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(3): 317-26. Review.
30. 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.
31. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 537-44.
32. Burnet DL, Elliott LD, Quinn MT et al. Preventing diabetes in the clinical setting. *J Gen Intern Med* 2006; 21(1): 84-93. Review.
33. 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* 2003; 26(12): 3230-6.
34. 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.
35. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S. et al. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type

- 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-97.
36. Gill JM, Cooper AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Sports Med* 2008; 38(10): 807-24. Review.
37. Donahue KE, Mielenz TJ, Sloane PD et al. Identifying supports and barriers to physical activity in patients at risk for diabetes. *Prev Chronic Dis* 2006; 3(4): A119.
38. Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD003054. Review.
39. Oldroyd JC, Unwin NC, White M et al. Randomised controlled trial evaluating lifestyle interventions in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(2): 117-27.
40. Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med SICSports Exerc* 1999; 31(11 Suppl): S547-52.
41. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological 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.
42. 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.
43. 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* 2008; 371(9626): 1783-9.
44. 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* 2006; 368(9548): 1673-9.
45. 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.
46. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774-9.
47. Hess AM, Sullivan DL. Metformin for prevention of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8): 1283-5. Review.
48. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin. Systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009; 55: 363-9.
49. Hanefeld M, Karasik A, Koehler C et al. 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.
50. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M et al. 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.
51. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072-7.
52. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y et al. 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.
53. Scheen AJ. Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Drugs* 2003; 63(10): 933-51.

54. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54(4): 1150-6.
55. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. 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.
56. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al; for the ACT NOW Study. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-15.
57. Norinder AA, Persson U, Nilsson P et al. 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.
58. 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; 26: 36-47.
59. Ackermann RT, Marrero DG, Hicks KA et al. An evaluation of cost sharing to finance a diet and physical activity intervention to prevent diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1237-41.
60. Ramachandran A, Chamukuttan S, Yamuna A et al. 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: 2548-52.
61. 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: 251-64.