

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Προγράμματα πρόληψης διαβήτη τύπου 2

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι από τα πλέον δαπανηρά χρόνια νοσήματα τόσο για το ίδιο το άτομο όσο και την κοινωνία, ενώ οι μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές που προκαλεί αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Διάφορες γενετικές παραλλαγές αλληλεπιδρούν με ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της εν λόγω πολύπλοκης πολυγονιδιακής διαταραχής. Σημαντικές δοκιμές πρόληψης της νόσου με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής ή και με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε άτομα υψηλού κινδύνου έχουν δείξει ότι η πορεία της φυσικής ιστορίας της νόσου, από την προκλινική φάση της διαταραγμένης ρύθμισης της γλυκόζης στον κλινικό διαβήτη τύπου 2, μπορεί να διακοπεί με σημαντικές δράσεις της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Από τα αποτελέσματα των προγραμμάτων πρόληψης φάνηκε ότι οι παρεμβάσεις με αλλαγές των διατροφικών συνθηκών και με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας είναι οι πλέον αποτελεσματικές, αποτελώντας στρατηγικές πρώτης γραμμής σε προγράμματα πρόληψης διαβήτη τύπου 2, ενώ οι παρεμβάσεις με χορήγηση μετφορμίνης, ακαρβόζης και ορλιστάτης φαίνονται αποτελεσματικές αλλά ως δεύτερη επιλογή, αφού συνυπολογιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι αντενδείξεις. Πολλές χώρες έχουν αρχίσει να εφαρμόζουν στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης του διαβήτη τύπου 2, αν και δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των μοντέλων και των στρατηγικών που χρησιμοποιούν. Η ανάπτυξη και η εφαρμογή εθνικών πολιτικών πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών του με άξονα τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα και το ελάχιστο κόστος αποτελεί το μόνο τρόπο μείωσης του ατομικού και του κοινωνικοοικονομικού φορτίου της νόσου και των επιπλοκών της.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι ένα από τα πλέον δαπανηρά χρόνια νοσήματα με επιδημικές διαστάσεις παγκόσμια.¹⁻³ Ήδη, από το 1989, αναγνωρίζοντας διεθνώς το διαβήτη ως σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία και την οικονομική ανάπτυξη, η 42η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας κάλεσε σε διεθνή δράση για την πρόληψη και τον έλεγχο του διαβήτη μέσα από την Απόφαση WHA 42.36, η οποία συστήνει την ανάπτυξη εθνικών προγραμμάτων, με σκοπό την πρόληψη και τη φροντίδα των ατόμων με διαβήτη.^{4,5} Τα τελευταία χρόνια, ο διαβήτης αποτελεί προτεραιότητα πολλών χωρών στο πλαίσιο δράσεων για την πρόληψη και τον έλεγχο των χρόνιων, μη λοιμωδών νοσημάτων.⁶

Προϋπόθεση για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 είναι η γνώση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου αλλά και της φυσικής ιστορίας του κατά την προκλινική φάση.^{7,8} Η διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose, IFG) και η διαταραχή ανοχής γλυκόζης (impaired

glucose tolerance, IGT) θεωρούνται ενδιάμεσα στάδια μεταξύ του φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης και του διαβήτη, δηλαδή προγνωστικοί παράγοντες για μελλοντικό διαβήτη.⁹⁻¹¹

Αν και η γενετική προδιάθεση θεωρείται προϋπόθεση για την ανάπτυξη του διαβήτη, ταυτόχρονα απαιτείται παρουσία εξωγενών παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Σε αυτούς αποδίδεται η ραγδαία αύξηση του επιπολασμού του νοσήματος. Άλλωστε, οι δραματικότερες αυξήσεις του επιπολασμού σακχαρώδους διαβήτη συμβαίνουν σε πληθυσμούς όπου έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές αλλαγές των διατροφικών συνθηκών και μείωση της φυσικής δραστηριότητας με επακόλουθη αύξηση της παχυσαρκίας.^{1,12-19}

Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι η επιδείνωση από την κατάσταση της διαταραγμένης ρύθμισης της γλυκόζης στον κλινικό διαβήτη αποτρέπεται ή καθυστερεί με τροποποίηση των περιβαλλοντικών αιτιολογικών παραγόντων κινδύνου ή χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής.^{7,12,20,21}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(4):491-501
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(4):491-501

Μ. Ματτέ,¹
Ε.Γ. Βελονάκης²

¹Γενικό Νοσοκομείο Αιγίου, Αίγιο
²Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Type 2 diabetes mellitus
prevention programs

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διαβήτης τύπου 2
Διαταραχή ανοχής γλυκόζης
Διατροφικές παρεμβάσεις
Πρόληψη
Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας

Υποβλήθηκε 13.10.2010
Εγκρίθηκε 2.11.2010

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, στόχος είναι η συνοπτική παρουσίαση και ο σχολιασμός των μεγαλύτερων γνωστών προγραμμάτων πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 μεταξύ ατόμων με IGT ή παχύσαρκων.

2. ΤΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

2.1. Μελέτη πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 στη Φινλανδία (Diabetes Prevention Study, DPS)

Η φινλανδική μελέτη DPS ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη έρευνα προληπτικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής, με σκοπό την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2. Στη μελέτη συμμετείχαν άτομα υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη. Κριτήρια επιλογής ήταν η παχυσαρκία ή και η ύπαρξη πρώτου βαθμού συγγενών με διαβήτη τύπου 2.²² Στα συγκεκριμένα άτομα έγινε καμπύλη γλυκόζης, σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) του 1985.²³ Η δοκιμασία επαναλαμβανόταν στους συμμετέχοντες, ενώ ο μέσος όρος των δύο αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο εισόδου στη μελέτη.²²

Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3,2 ετών, η επίδραση της παρέμβασης στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2 ήταν σημαντική, αγγίζοντας το 58% στην ομάδα παρέμβασης συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου.^{24,25} Επίσης, σημειώθηκε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στην αρτηριακή πίεση και στους μελετηθέντες βιοχημικούς δείκτες.²⁶

Τρία χρόνια μετά από τη διακοπή της παρέμβασης, η μείωση της επίπτωσης εξακολουθούσε να είναι σημαντική, φθάνοντας το 42%, γεγονός που υποδήλωνε μακροπρόθεσμη σταθερότητα των επιδράσεων της παρέμβασης.²⁷ Η μελέτη της δεκαετούς συνολικής θνησιμότητας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.²⁸

2.2. Μελέτη πρόληψης του διαβήτη στο Da Quing της Κίνας (China Da Quing Diabetes Prevention Study, CDQDPS)

Η μελέτη CDQDPS βασίστηκε σε ένα πρόγραμμα επιλογής ενός μεγάλου μεγέθους κινέζικου πληθυσμού, ηλικίας >25 ετών, για τον προσδιορισμό ατόμων με IGT, βάσει των κριτηρίων WHO του 1985. Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη με 33 τοπικές κλινικές, όπου κάθε κλινική τυχαιοποιήθηκε σε μία από τις τέσσερις ομάδες παρέμβασης. Οι

παρεμβάσεις στόχευαν στη διερεύνηση των επιδράσεων της διαίτας και της άσκησης ξεχωριστά και σε συνδυασμό των δύο, στην επίπτωση του διαβήτη τύπου 2.²⁹

Μετά από 6 χρόνια παρακολούθησης, η επίπτωση σε κάθε ομάδα παρέμβασης ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, οι τιμές της επίπτωσης μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά. Η εκτίμηση της μείωσης της επίπτωσης του διαβήτη στις τρεις στρατηγικές παρέμβασης συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου ήταν 33% στην ομάδα παρέμβασης με διαίτα, 47% στην ομάδα της άσκησης και 38% στην ομάδα παρέμβασης με διαίτα-άσκηση, αντίστοιχα.²⁹

Μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης, η επίπτωση του διαβήτη ήταν 43% χαμηλότερη στην ομάδα των παρεμβάσεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, επιβεβαιώνοντας ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής με υγιεινή διατροφή και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας προάγουν μια διαρκή και μακροπρόθεσμη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2. Όσον αφορά όμως στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη θνησιμότητα δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά.³⁰

2.3. Πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη των ΗΠΑ (US Diabetes Prevention Program, DPP)

Η μεγαλύτερη προοπτική, τυχαιοποιημένη δοκιμή, με πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις, είναι το DPP, που διεξήχθη σε 27 κλινικά κέντρα των ΗΠΑ.³¹ Στη μελέτη επιλέχθηκαν 3.234 συμμετέχοντες με IGT βασισμένη σε μία μόνο δοκιμασία ανοχής 75 g γλυκόζης χορηγούμενης από του στόματος (oral glucose tolerance test, OGTT) σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO του 1985 αρχικά και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, ADA) του 1997 τελικά.³² Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, την ομάδα εντατικής παρέμβασης με διαίτα-άσκηση, την ομάδα με χορήγηση μετφορμίνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo). Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 2,8 χρόνια.^{31,33} Τα άτομα της ομάδας παρέμβασης με διαίτα και άσκηση συμμετείχαν σε εντατικά προγράμματα διατροφής, άσκησης και τροποποίησης συμπεριφοράς, όπως και στην DPS.³³

Κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης των συμμετεχόντων με IGT του DPP, η μείωση κατά 58% του κινδύνου εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 στην ομάδα εντατικής παρέμβασης αναφορικά με τον τρόπο ζωής ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την κατά 31% μείωση της ομάδας παρέμβασης με μετφορμίνη σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Η επίπτωση του διαβήτη ήταν 39%

μικρότερη στην ομάδα παρέμβασης με δίαιτα και άσκηση σε σχέση με την ομάδα παρέμβασης με μετφορμίνη. Όσον αφορά στην απώλεια βάρους, οι συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης του τρόπου ζωής είχαν μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους και μεγαλύτερη αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες.³⁴⁻³⁶

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής με δίαιτα και άσκηση βελτίωσαν την ανταπόκριση των β-κυττάρων στην παραγωγή ινσουλίνης και την ινσουλινοευαισθησία των ιστών. Οι αναλύσεις έδειξαν ότι η νεότερη ηλικία, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας 2 ωρών στην αρχή της μελέτης, η καλύτερη απόκριση στην έκκριση της ινσουλίνης μετά την από του στόματος φόρτιση με γλυκόζη και η μέγιστη απώλεια βάρους συμβάλλουν στην επιστροφή σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Στα 3 χρόνια παρακολούθησης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης της φυσιολογικής ρύθμισης γλυκόζης κατά 22% στην ομάδα παρέμβασης αναφορικά με τον τρόπο ζωής, ενώ στην ομάδα φαρμακευτικής παρέμβασης με μετφορμίνη η αύξηση ήταν 7% σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.³⁷

2.3.1. Μελέτη έκβασης των αποτελεσμάτων της DPP (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS). Η DPPOS αποτελεί τη συνέχεια του DPP, με σκοπό την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων των παρεμβάσεων στην επίπτωση του διαβήτη, της αλλαγής του σωματικού βάρους και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη είναι σε εξέλιξη και πρόκειται να ολοκληρωθεί το 2014. Η χορήγηση του placebo διακόπηκε, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής συνεχίστηκαν σε όλες τις ομάδες, σχεδόν πανομοιότυπα με το DPP και οι συμμετέχοντες που από την αρχή ανήκαν στην ομάδα παρέμβασης με μετφορμίνη συνέχισαν να λαμβάνουν τη φαρμακευτική ουσία καθημερινά.^{38,39}

Η μέση συνολική διάρκεια παρακολούθησης από την τυχαιοποίηση στο DPP έως την τελευταία αξιολόγηση στην DPPOS ήταν 10 έτη. Κατά τη συνολική διάρκεια, η επίπτωση του διαβήτη μειώθηκε κατά 34% στην ομάδα παρέμβασης με δίαιτα και άσκηση και 18% στην ομάδα παρέμβασης με μετφορμίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στην τελευταία εξέταση, το 23% των συμμετεχόντων της ομάδας παρέμβασης στον τρόπο ζωής και το 19% αυτών της ομάδας παρέμβασης με μετφορμίνη εμφάνιζαν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης.³⁸

2.4. Πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη στην Ινδία (Indian Diabetes Prevention Programme, IDPP)

Το IDDP αναφέρεται σε δύο προοπτικές τυχαιοποιη-

μένες μελέτες σε κοορτές πληθυσμού ιθαγενών, με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό IGT και διαβήτη, λόγω φυλετικής προδιάθεσης.^{40,41}

2.4.1. Η πρώτη μελέτη του IDDP (IDPP-1). Οι συμμετέχοντες, που διαγνώστηκαν με IGT, σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO του 1999,⁴² τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες: Στην ομάδα ελέγχου, όπου οι συμμετέχοντες έλαβαν γενικές συμβουλές υγείας, στην ομάδα παρέμβασης με αλλαγές του τρόπου ζωής, στην ομάδα παρέμβασης με χορήγηση μετφορμίνης και στην ομάδα παρέμβασης αγωγής με μετφορμίνη σε συνδυασμό με μεταβολές στον τρόπο ζωής. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 30 μήνες.

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 30 μηνών, η μείωση της επίπτωσης ήταν 28,5% και 28,2% στις ομάδες παρέμβασης με δίαιτα-άσκηση και δίαιτα-άσκηση-μετφορμίνη συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου, ενώ η παρέμβαση με μετφορμίνη έδειξε τη χαμηλότερη μείωση, της τάξης του 26,4%. Αν και η μελέτη παρουσίαζε περιορισμούς όσον αφορά στο σχεδιασμό, καθώς δεν ήταν τυφλή με εικονικό φάρμακο, έδειξε ότι είναι δυνατή η πρόληψη του διαβήτη στους Ινδούς ιθαγενείς με IGT μετά από αλλαγές στον τρόπο ζωής, ενώ η χορήγηση μετφορμίνης είναι αποτελεσματική και σε μικρότερες δόσεις σε σχέση με τις δόσεις που χορηγήθηκαν στο DPP. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι επιδράσεις των παρεμβάσεων με δίαιτα-άσκηση και με δίαιτα-άσκηση-μετφορμίνη δεν διέφεραν, υποδηλώνοντας ότι και μόνο τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής αρκούν για να προλάβουν και να καθυστερήσουν την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2, όπως φάνηκε και στις προηγούμενες δοκιμές.⁴⁰

2.4.2. Η δεύτερη μελέτη του IDDP (IDPP-2). Η IDDP-2 αφορά σε άλλη κοορτή συμμετεχόντων με IGT, οι οποίοι επιλέχθηκαν με τα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν στο IDDP-1. Πρωταρχικός στόχος αυτής της διπλά-τυφλής τυχαιοποιημένης δοκιμής ήταν η αξιολόγηση μιας ακόμη φαρμακευτικής παρέμβασης, της πιογλιταζόνης. Οι συμμετέχοντες με IGT χωρίστηκαν σε δύο ομάδες παρέμβασης με δίαιτα-άσκηση-πιογλιταζόνη και δίαιτα-άσκηση-placebo, ενώ παρακολούθηθηκαν για 36 μήνες.

Η αθροιστική επίπτωση του διαβήτη ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες, της πιογλιταζόνης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Αντιστροφή στη φυσιολογική ανοχή γλυκόζης παρατηρήθηκε στο 40,9% των συμμετεχόντων που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και στο 32,3% σε αυτούς που ελάμβαναν placebo. Ωστόσο, η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική. Η αλλαγή του δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) ήταν υψηλότερη στην ομάδα της πιογλιταζόνης σε σχέση με αυτή του εικονικού φαρμάκου.⁴¹

Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι η

πιογλιταζόνη, που χρησιμοποιείται ευρέως στην αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2, δεν συμβάλλει στην αποτροπή εγκατάστασης διαβήτη σε άτομα με IGT. Ενδεχομένως, οι αλλαγές του τρόπου ζωής επιδρούν σημαντικά στην πρόληψη του διαβήτη και έτσι η επιπρόσθετη φαρμακευτική παρέμβαση δεν αυξάνει τα οφέλη, όπως φάνηκε και στην IDPP-1.

Η φαρμακευτική παρέμβαση με πιογλιταζόνη μελετήθηκε και από τη μελέτη Actos Now για την πρόληψη του διαβήτη, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν σημαντική μείωση της επίπτωσης του διαβήτη, κατά 81% σε πληθυσμό των ΗΠΑ με IGT, μεγαλύτερης ηλικίας και πολύ αυξημένου BMI, σε 2,6 χρόνια παρακολούθησης.^{43,44} Το διαφορετικό αποτέλεσμα των δύο δοκιμών αντανάκλα ίσως την ελλιπή αποτελεσματικότητα της πιογλιταζόνης στους Ινδούς ιθαγενείς, λόγω των διαφορετικών μηχανισμών αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι μηχανισμοί αυτοί σχετίζονται πιθανόν με τους γενετικούς παράγοντες που προσδιορίζουν τον υψηλό επιπολασμό διαβήτη στον εν λόγω πληθυσμό. Ενδεχομένως, όμως, η διαφορά να οφείλεται στη διαφορετική πιθανή απόκριση του φαρμάκου ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας και BMI, καθώς οι πληθυσμοί διέφεραν ως προς αυτά τα κριτήρια. Είναι προφανής η ανάγκη περαιτέρω μελέτης.

2.5. Μελέτη αξιολόγησης της μείωσης του διαβήτη με αγωγή συνδυασμού ραμιπρίλης και ροσιγλιταζόνης (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication, DREAM)

Η μελέτη DREAM είναι διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και διπλά-τυφλή, που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις της ραμιπρίλης και της ροσιγλιταζόνης στην πρόληψη του διαβήτη ή στη μείωση της επίπτωσής του σε άτομα, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, αλλά με IGT ή IFG (διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας, impaired fasting glycaemia), σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του WHO του 1999. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με ραμιπρίλη ή εικονικό φάρμακο, και στην ομάδα με ροσιγλιταζόνη ή placebo, σύμφωνα με 2x2 παραγοντικό σχεδιασμό.⁴⁵

Κατά τη μέση διάρκεια των 3 ετών της μελέτης DREAM, η ραμιπρίλη, που ανήκει στην κατηγορία των ανασταλτών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ), δεν σημείωσε κάποια στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του διαβήτη. Επί πλέον, στη μελέτη δεν φάνηκε κάποια επίδραση της ραμιπρίλης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είχε καταδειχθεί σε άλλες δοκιμές.⁴⁶

Όσον αφορά στη ροσιγλιταζόνη, η οποία μαζί με την

πιογλιταζόνη ανήκει στην κατηγορία των θειαζολιδινεδιονών, μετά από παρακολούθηση 3 ετών, μείωσε τον κίνδυνο του διαβήτη κατά 60%, ενώ ποσοστό 70% των συμμετεχόντων επέστρεψε σε κατάσταση φυσιολογικής ανοχής γλυκόζης. Η ροσιγλιταζόνη δεν μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αλλά αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και γι' αυτό δεν συστήνεται σε προγράμματα πρόληψης του διαβήτη.^{47,48}

2.6. Μελέτη πρόληψης του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη (study-to-prevent-NIDDM, STOP-NIDDM)

Η μελέτη STOP-NIDDM είναι μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη και διπλά-τυφλή δοκιμή και ως σκοπό είχε την αξιολόγηση της επίδρασης της ακαρβόζης σε άτομα με IGT στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου. Η ακαρβόζη ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων του ενζύμου α-γλυκοσιδάση, με κύρια δράση την επιβράδυνση της εντερικής απορρόφησης των υδατανθράκων, εμποδίζοντας έτσι τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία.⁴⁹

Στη μελέτη, 1.368 συμμετέχοντες με IGT τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με ακαρβόζη και στην ομάδα ελέγχου με placebo. Επί πλέον, δόθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες οδηγίες για δίαιτα μείωσης του σωματικού βάρους και αύξησης της φυσικής δραστηριότητας. Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης, μέσης διάρκειας 3,3 ετών, υπήρξε μια τρίμηνη μονή-τυφλή περίοδος έκπλυσης με εικονικό φάρμακο.^{49,50}

Κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης, η ομάδα θεραπείας με ακαρβόζη πέτυχε 25% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη, συγκρινόμενη με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ενώ σημαντική ήταν και η αύξηση της επιστροφής σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Επί πλέον, σημειώθηκε 34% μείωση της εμφάνισης νέων περιπτώσεων υπέρτασης, και 49% ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, καθώς παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης του διαβήτη κατά τη διάρκεια των 3 μηνών έκπλυσης με εικονικό φάρμακο, ενδέχεται η προληπτική χορήγηση ακαρβόζης να οδηγεί σε μια απλή συγκάλυψη του διαβήτη παρά σε μια ουσιαστική πρόληψη. Άλλωστε, πιθανόν αυτό να συμβαίνει και με τις άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις.^{50,51}

2.7. Μελέτη ορλιστάτης στην πρόληψη του διαβήτη σε παχύσαρκα άτομα (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects, XENDOS)

Η μελέτη XENDOS αναφέρεται σε μια τετραετή, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, προοπτική δοκιμή παρέμβασης με

ορλιστάτη, που διεξήχθη σε 22 σουηδικά ιατρικά κέντρα σε παχύσαρκα άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης ή IGT.⁵² Η ορλιστάτη δρα τοπικά στον αυλό του εντέρου, μειώνοντας την απορρόφηση του λίπους.⁵³ Στη δοκιμή, 3.305 συμμετέχοντες, από τους οποίους το 79% είχε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης και το 21% είχε IGT, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με αλλαγές στον τρόπο ζωής και στην ομάδα της ορλιστάτης σε συνδυασμό με αλλαγές του τρόπου ζωής.⁵²

Στη διάρκεια των 4 ετών, στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης του διαβήτη, της τάξης του 45%, σημειώθηκε στην υποομάδα των συμμετεχόντων με IGT, ενώ η διαφορά της σε εκείνους με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, η μέση απώλεια σωματικού βάρους ήταν στατιστικά σημαντική στους συμμετέχοντες που ελάμβαναν ορλιστάτη σε σύγκριση με εκείνους που έκαναν χρήση εικονικού φαρμάκου, τόσο στα άτομα με IGT, όσο και σε εκείνα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.⁵²⁻⁵⁵

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα σημαντικότερα προγράμματα πρόληψης του διαβήτη τύπου 2.

3. ΣΧΕΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Κατά τη διάρκεια των 2,8 ετών του DPP, τα έξοδα ανέρχονταν περίπου στα \$ 3.200 ανά άτομο στην ομάδα παρέμβασης αναφορικά με τον τρόπο ζωής, σε σύγκριση με τα \$ 2.960 στην ομάδα της μετφορμίνης και τα \$ 497 στην ομάδα του placebo. Όταν όμως αυτά αναφέρονταν στον αριθμό που απαιτείται να θεραπευτεί για να προληφθεί μία νέα περίπτωση διαβήτη, τα πραγματικά έξοδα της δοκιμής ανέρχονταν στα \$ 15.655 ανά περίπτωση του διαβήτη που προλαμβάνεται για την ομάδα του τρόπου ζωής και στα \$ 31.388 ανά περίπτωση του διαβήτη που προλαμβάνεται στα 3 χρόνια με μετφορμίνη, καθώς και \$ 3.200 και \$ 100.000 ανά ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής (quality adjusted life years, QALY's), αντίστοιχα.⁵⁶ Με τη χρήση υπολογιστικών μοντέλων προσομοίωσης των παρεμβάσεων έως το θάνατο όλων των συμμετεχόντων στο DPPOS, τα έξοδα των παρεμβάσεων με εντατικές αλλαγές στον τρόπο ζωής ήταν μόνο \$ 1.036 παραπάνω σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ η θεραπεία με μετφορμίνη ήταν η ακριβότερη, κατά \$ 2.987. Ωστόσο, παρά το αυξημένο άμεσο κόστος των παρεμβάσεων, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η μετφορμίνη επιδείκνυαν αύξηση των QALY's (0,36 και 0,12, αντίστοιχα) συγκρινόμενα με το placebo. Επί πλέον, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της παρέμβασης στον τρόπο ζωής ήταν \approx \$3.000 ανά κερδισμένα QALY's σε σύγκριση με \$33.000 της μετφορμίνης.⁵⁷

Επίσης, και τα αποτελέσματα της τριετούς μελέτης IDPP δείχνουν ότι οι παρεμβάσεις με αλλαγές στον τρόπο ζωής και με μετφορμίνη είναι οι περισσότερο αποτελεσματικές, με τις πρώτες να έχουν ευνοϊκότερο λόγο κόστους/αποτελεσματικότητας, παρά τα υψηλά έξοδα των παρεμβάσεων.⁵⁶ Από όλες τις μελέτες φαίνεται ότι οι παρεμβάσεις πρόληψης του διαβήτη σε άτομα με IGT, που βασίζονται σε αλλαγές στον τρόπο ζωής ή σε φάρμακα (μετφορμίνη ή ακαρβόζη), έχουν θετική σχέση ωφέλειας-κόστους, αλλά οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής προσφέρουν το βέλτιστο λόγο.^{59,60}

Παρά το γεγονός ότι τα οικονομικά αυτά μοντέλα βοηθούν στην ανάληψη αποφάσεων εφαρμογών πολιτικής υγείας και εθνικών προγραμμάτων, έχουν περιορισμούς σχετικά με τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται, ενώ αμφισβητείται η διάρκεια του ευεργετικού αποτελέσματος από φαρμακευτικές παρεμβάσεις μετά από τη διακοπή της προληπτικής λήψης φαρμάκου.^{58,59} Επί πλέον, καθώς η αλλαγή της ατομικής συμπεριφοράς απαιτεί χρόνο και τα οφέλη της στην υγεία απαιτούν ακόμη περισσότερο χρόνο για να καταστούν εμφανή, οι επιδράσεις των μικρών αλλαγών στον τρόπο ζωής είναι δύσκολο να μετρηθούν, αλλά και να αποδώσουν μέτρα πρόληψης σε οποιονδήποτε πληθυσμό.^{61,62}

4. ΜΕΤΑΦΕΡΟΝΤΑΣ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Η Φινλανδία είναι η πρώτη χώρα που εφαρμόζει πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών του σε επίπεδο εθνικό. Το Αναπτυξιακό Πρόγραμμα για την Πρόληψη και τη Φροντίδα του Διαβήτη (Development Programme for the Prevention and Care of Diabetes, DEHKO 2000–2010) στοχεύει στην πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 και των επιπλοκών του, στη βελτίωση της ποιότητας φροντίδας της νόσου, καθώς και στην υποστήριξη και την εκπαίδευση των ατόμων με διαβήτη με σκοπό την ανάπτυξη της ικανότητάς τους στη διαχείριση της νόσου.^{63,64}

Το ευρωπαϊκό σχέδιο DE-PLAN 2003–2008 (diabetes in Europe – prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention) στοχεύει στην εφαρμογή κοινωνικών παρεμβάσεων πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 σε άτομα υψηλού κινδύνου, καθώς και στην αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας σε 17 ευρωπαϊκές χώρες, περιλαμβανομένης και της Ελλάδας.⁶⁵

Στο ελληνικό πρόγραμμα συμμετείχαν 191 άτομα, ηλικίας 56,3 ετών και BMI 32,3±5,0 kg/m², από τα οποία τα 125 (40 άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης και 85 με IFG/IGT) ολοκλήρωσαν το μονοετές πρόγραμμα παρέμβασης. Η παρέμβαση περιλάμβανε 6 ομαδικές συνεδρίες των 6–10 ατόμων, όπου παρέχονταν πληροφορίες υγιεινού τρόπου

Πίνακας 1. Οι σημαντικότερες δοκιμές πρόληψης του διαβήτη τύπου 2.

Δοκιμή	Σχεδιασμός	Δείγμα-Μέθοδος	Παρέμβαση	Μείωση σχετικού κινδύνου διαβήτη τύπου 2	Μέση διάρκεια παρακολούθησης	Αριθμός απόρων που χρήζουν θεραπευτικής (NNT)
DPS, Φινλανδία	Τυχαιοποιημένη δοκιμή	522 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 55±7 ετών και μέσου BMI 31±4,5 kg/m ² με IGT βασισμένη στο μέσο όρο δύο OGTT για 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L (WHO 1985)	Ομάδα ελέγχου: Γενικές οδηγίες υγιεινής διατροφής και άσκησης Ομάδα παρέμβασης: Μείωση βάρους ≥5% έναντι του αρχικού, λίπος <30% των ημερήσιων θερμίδων όπου <10% κορεσμένο, 50–55% υδατάνθρακες, χοληστερόλη <300 mg, 7 ατομικές συνεδρίες το 1ο έτος και μετά κάθε 3 μήνες. Άσκηση μέτριας-έντονης έντασης ≥30 min καθημερινά και 1–2 συνεδρίες/εβδομάδα	58% (p<0,001) 42% (p=0,0001)	3,2 έτη 7 έτη (3,2 εντός πρωτοκόλλου και 4 έτη εκτός)	22 άτομα για 1 έτος ή 5 άτομα για 5 έτη
CDDPS, Κίνα	Τυχαιοποίηση ανά κλινική	577 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 45±9,1 ετών και μέσου BMI 25,8±3,8 kg/m ² με IGT βασισμένη σε μια OGTT για 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L (WHO 1985)	Ομάδα ελέγχου: Γενικές συμβουλές υγιεινής διαίτης και άσκησης Ομάδα παρέμβασης με δίαιτα: Μείωση βάρους για τους υπέρβαρους, υδατάνθρακες 55–65% συνολικών θερμίδων, λίπος 25–30%, πρωτεΐνες 10–15%. Ατομικές συνεδρίες και 4 ομαδικές τον 1ο μήνα, μετά 1 συνεδρία ανά μήνα για 3 μήνες και τέλος 1 συνεδρία ανά τρίμηνο μέχρι τέλους Ομάδα παρέμβασης με άσκηση: 30 min μέτριας έντασης ή 20 min έντονης καθημερινά και ομαδικές συνεδρίες, όπως στην προηγούμενη ομάδα Ομάδα δίαιτας-άσκησης: Συνδυασμός των παραπάνω παρεμβάσεων, ατομικές και ομαδικές συνεδρίες	33% με δίαιτα (p<0,03) 47% με άσκηση (p<0,0005) 38% με δίαιτα και άσκηση (p<0,0005) Μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων 43% με παρεμβάσεις τρόπου ζωής (p<0,01)	6 έτη Επανέλεγχος εκτός πρωτοκόλλου 20 έτη μετά από την έναρξη της μελέτης	4,2 άτομα με δίαιτα 3,8 άτομα με άσκηση 4,6 άτομα με δίαιτα-άσκηση για 6 έτη 5 άτομα με δίαιτα-άσκηση για 6 έτη ή 6 άτομα για 10 έτη
DPP, πολλά έθνη των ΗΠΑ DPPOS	Τυχαιοποιημένη δοκιμή Μη τυφλή	3.234 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 50,6±10,7 ετών και μέσου BMI 34±6,7 kg/m ² με IGT βασισμένη αρχικά σε γλυκόζη νηστείας πλάσματος <7,8 mmol/L (WHO 1985) και μετά <7,0 mmol/L (ADA 1997), και 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L Συνέχεια της DPP	Ομάδα εικονικού φαρμάκου: Γενικές οδηγίες για μείωση βάρους 5–10% του αρχικού και 150 min άσκηση την εβδομάδα Ομάδα μετοφορμίνης (850 mg 2 φορές ημερησίως) και γενικές οδηγίες Ομάδα παρέμβασης τρόπου ζωής: Μείωση βάρους ≥7% του αρχικού, μείωση 500–1000 kcal/ημέρα, λίπος <25% των ημερήσιων θερμίδων. Δεκαέξι ατομικές συνεδρίες τις πρώτες 24 εβδομάδες και μετά κάθε 2 μήνες. Άσκηση μέτριας-έντονης έντασης 150 min εβδομαδιαίως και 2 ομαδικές συνεδρίες/εβδομάδα	58% με αλλαγές τρόπου ζωής (p<0,01) 31% με μετοφορμίνη (p<0,01) 34% με δίαιτα και άσκηση 18% με μετοφορμίνη (p<0,001)	2,8 έτη 10 έτη (DPP+DPPOS)	7 άτομα με δίαιτα-άσκηση και 14 άτομα με μετοφορμίνη για 3 έτη

IDPP-1, Ινδία	Τυχοιοποιημένη δοκιμή	531 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 45,9±5,7 ετών και μέσου BMI 25,8±3,8 kg/m ² με IGT βασισμένη σε 2 OGTT για γλυκόζη νηστείας πλάσματος <7,0 mmol/L και 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L (WHO 1999)	Ομάδα ελέγχου: Γενικές συμβουλές υγείας Ομάδα μετροφορμίνης: Γενικές συμβουλές υγείας και 250 mg/2 φορές την ημέρα Ομάδα διαίτας-άσκησης-μετροφορμίνης: 250 mg/2 φορές την ημέρα και μείωση θερμίδων, απλών υδατανθράκων, λιπών, αύξηση φυτικών ινών, άσκηση μέτριας έντασης >30 min/ημέρα Ομάδα με διαίτα και άσκηση: Το ίδιο. Εξάμηνες ατομικές συνεδρίες, τηλεφωνική επικοινωνία ανά 1–2 φορές μηνιαία	28,5% με διατα-άσκηση (p=0,018) 28,2% με διατα-μετροφορμίνη-άσκηση (p=0,022) 26,4% με μετροφορμίνη (p=0,029)	3 έτη	6,4 άτομα με διατα-άσκηση 6,5 με διατα-άσκηση-μετροφορμίνη 6,9 άτομα με μετροφορμίνη για 3 έτη
IDPP-2, Ινδία	Τυχοιοποιημένη διπλά-τυφλή δοκιμή	407 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 45,3±6,2 ετών και μέσου BMI 25,9±3,3 kg/m ² με IGT βασισμένη σε 2 OGTT (WHO 1999)	Ομάδα διαίτας-άσκησης-εικονικού φαρμάκου Ομάδα διαίτας-άσκησης-πιογλιταζόνης με 30 mg/ημέρα Ίδιος σχεδιασμός με IDPP-1	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,936)	3 έτη	3,5 άτομα με πιογλιταζόνη 45 mg/ημέρα για 1 έτος
ACT NOW, ΗΠΑ	Τυχοιοποιημένη διπλά-τυφλή δοκιμή	602 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 52,3±0,5 ετών και μέσου BMI 34,4±0,4 kg/m ² με IGT βασισμένη σε μια OGTT για 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L (ADA 2003)	Ομάδα με πιογλιταζόνη: 45 mg/ημέρα Ομάδα με εικονικό φάρμακο	81% (p<0,000001)	2,6 έτη	3,5 άτομα με πιογλιταζόνη 45 mg/ημέρα για 1 έτος
DREAM, 21 χώρες της Βόρειας και Νότιας Αμερικής, Ευρώπης, Ινδίας, Αυστραλίας	Τυχοιοποιημένη διπλά-τυφλή δοκιμή	5.269 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 54,7±10,9 ετών και μέσου BMI 30,5±5,1 kg/m ² με IGT ή και IFG βασισμένη στα κριτήρια του WHO 1999 για γλυκόζη νηστείας πλάσματος ≥6,1 mmol/L και <7,0 mmol/L και 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος <11,0 mmol/L	2x2 παραγοντικός σχεδιασμός Ομάδα ραμπριλίνης 15 mg/ημέρα Ομάδα εικονικού φαρμάκου Ομάδα ροσγλιταζόνης 8 mg/ημέρα Ομάδα εικονικού φαρμάκου	Μη στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,15) 60% (p<0,0001)	3 έτη	6,9 άτομα με ροσγλιταζόνη 8 mg/ημέρα για 3 έτη
STOP-NIDDM, Β. Αμερική και Ευρώπη	Τυχοιοποιημένη διπλά-τυφλή δοκιμή	1.368 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 54,5 ετών και μέσου BMI 30,9 kg/m ² με IGT βασισμένη σε μια OGTT για 2 ωρών γλυκόζη πλάσματος 7,8–11,0 mmol/L (WHO 1985)	Γενικές οδηγίες μείωσης βάρους με υγιεινή διατροφή και τακτική άσκηση σε όλους Ομάδα ακαρβόζης: 100 mgx3/ημέρα Ομάδα εικονικού φαρμάκου: Ετήσιος έλεγχος για διαβήτη βάσει κριτηρίων WHO 1985 αρχικά, και στη συνέχεια WHO 1999 για γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥7,0 mmol/L	25% (p=0,0015)	3,3 έτη	11 άτομα με ακαρβόζη 100 mg 3 φορές ημερησίως για 3,3 έτη
XENDOS, Σουηδία	Τυχοιοποιημένη διπλά-τυφλή δοκιμή	3.305 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 43,4±8 ετών και μέσου BMI 37,4±4,3 kg/m ² με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης (79%) και IGT (21%) βασισμένη σε μία OGTT σύμφωνα με κριτήρια του WHO 1994 για γλυκόζη νηστείας φλεβικού αίματος <6,7 mmol/L και 2 ωρών γλυκόζη φλεβικού αίματος <10,0 mmol/L, που αντιστοιχεί στα κριτήρια WHO 1985 για γλυκόζη πλάσματος	Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν συμβουλές υγιεινής διατροφής και καθημερινής τακτικής άσκησης με μείωση των ημερησίων θερμίδων κατά 800 kcal από τις συνολικές θερμίδικές ανάγκες, από τις οποίες 30% από λίπος και χοληστερόλη <300 mg. Ατομική συνεδρία κάθε 6 μήνες Ομάδα εικονικού φαρμάκου Ομάδα ορλιστάτης: 120 mgx3/ημέρα	37,3% (p=0,0032) 45% (p=0,0024) στην υποομάδα των συμμετεχόντων με IGT Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στους συμμετέχοντες με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης	4 έτη	

BMI: Δείκτης μάζας σώματος (body mass index), IGT: Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (impaired glucose tolerance), OGTT: Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, χρησιμοποιώντας από του στόματος (oral glucose tolerance test), IFG: Διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glycaemia), WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization), ADA: Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association)

ζωής με δίαιτα και άσκηση από διαιτολόγο, βασισμένες στο DPS. Παρά το γεγονός ότι οι παρεμβάσεις δεν ήταν τόσο εντατικές, όπως στη φινλανδική μελέτη DPS, και παρά τη μέτρια απώλεια βάρους που επιτεύχθηκε ($1,0 \pm 4,7$ kg, $p=0,022$), φάνηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού των ατόμων με IFG/IGT (68% στην αρχή του προγράμματος έναντι του 53,6% 1 έτος μετά, $p=0,009$).⁶⁶

Ακόμη, ένα μεγάλης κλίμακας πρόγραμμα είναι το πρόγραμμα πρόληψης του διαβήτη στο Qingdao της Κίνας 2006–2012, με σκοπό την αφύπνιση του πληθυσμού σχετικά με το διαβήτη και τους παράγοντες κινδύνου του, την προαγωγή υγιεινής διαίτας και άσκησης, τη μείωση της επίπτωσης της νόσου μέσω παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, την έγκαιρη διάγνωση και τη μελέτη της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, αποδοχής και σταθερότητας του προγράμματος.⁶⁷

Στην Ευρώπη, από το 2007 άρχισε το τριετές σχέδιο ανάπτυξης και εφαρμογής ευρωπαϊκών κατευθύνσεων και προτύπων εκπαίδευσης για την πρόληψη του διαβήτη τύπου 2 με τη συμμετοχή 32 ιδρυμάτων από 16 χώρες, με σκοπό τη βελτίωση της ικανότητας των επαγγελματιών υγείας να ανταποκρίνονται επαρκώς μέσα από τη θέσπιση κοινών πρακτικών και δεικτών ποιότητας των προγραμμάτων πρόληψης του διαβήτη τύπου 2 στην Ευρώπη.^{68,69}

Τα συγκεκριμένα προγράμματα, καθώς και άλλα που εφαρμόζονται σε επίπεδο κοινότητας, θα προσφέρουν πολύτιμες εκτιμήσεις της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των μοντέλων και των στρατηγικών που χρησιμοποιούνται.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ασφαλέστερη πρόληψη του διαβήτη στο γενικό πλη-

θυσμό είναι η υιοθέτηση υγιεινής διατροφής, η πρόληψη της παχυσαρκίας και η συστηματική φυσική άσκηση. Τα εν λόγω στοιχεία αποτελούν τη βάση της πρωτογενούς πρόληψης, που πρέπει να αρχίζει από την παιδική ηλικία. Η δευτερογενής πρόληψη με τη μορφή της διαλογής (screening) γλυκόζης νηστείας ή διαταραχής ανοχής γλυκόζης στο γενικό πληθυσμό δεν θεωρείται αποτελεσματική. Η αναζήτηση ατόμων με διαταραχή ανοχής γλυκόζης μεταξύ επιλεγμένου πληθυσμού υψηλού κινδύνου, όπως άτομα με γενετική προδιάθεση ή παχύσαρκα, και, ακολούθως, η στοχευμένη παρέμβαση αποτροπής εγκατάστασης διαβήτη θεωρείται με τα υπάρχοντα δεδομένα αποτελεσματική.

Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής με δίαιτα και άσκηση έδειξαν να μειώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης από την IGT στο διαβήτη κατά 40–60%, ενώ οι θετικές επιδράσεις τους παρέμειναν σταθερές και μακροπρόθεσμες. Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις (μετφορμίνη, ακαρβόζη), παρά το γεγονός ότι μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, έχουν υψηλό κόστος και οι επιδράσεις τους παρέρχονταν με τη διακοπή της χορήγησής τους. Σε παχύσαρκα άτομα με ή χωρίς IGT, η ορλιστάτη σε συνδυασμό με εντατικές τροποποιήσεις του τρόπου ζωής μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη του διαβήτη.⁶⁹

Ενώ τα αποτελέσματα των μελετών παρέμβασης χαρακτηρίζονται από θετική σχέση αποτελεσματικότητας/κόστους, η εν λόγω σχέση σε μια γενικευμένη εφαρμογή στην κοινότητα δεν έχει αποδειχθεί ακόμη. Πάντως, η πρόοδος που έχει υπάρξει στην ανακάλυψη αποτελεσματικών στρατηγικών αναφορικά με την πρόληψη ή την καθυστέρηση της νόσου υποδηλώνει ότι η κατανομή των πόρων σε προγράμματα πρωτογενούς πρόληψης είναι προτιμότερη της δαπανηρής θεραπευτικής φροντίδας.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus prevention programs

M. MATTE,¹ E.G. VELONAKIS²

¹Hospital of Aigio, Aigio, ²Department of Nursing, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(4):491–501

Type 2 diabetes mellitus (DM) is the most costly chronic disease for both the individual and society. Its micro- and macro-vascular complications constitute a major cause of morbidity and mortality. Additional genetic variants interact with various environmental factors in the development of this complex multi-genetic disorder. Various major diabetes prevention trials based on lifestyle and/or medical interventions in high-risk individuals have shown that the process of its natural history, from the preclinical phase of impaired glucose regulation to the appearance of clinical DM, can be stopped. This involves important applications in primary health care. According to the results of the prevention trials, the interventions changing dietary habits and increasing physical activity are the most effective strategies, and should be the first steps in type 2 DM prevention programs. Interventions with administration of drugs

such as metformin, acarbose and orlistat also appear effective, but as a second choice, taking into account their side effects and contraindications. Many countries have begun to implement strategies for primary prevention of type 2 DM, although the cost-effectiveness of the models and strategies used have not yet evaluated. The development and implementation of national policies for the prevention of type 2 DM with optimum efficiency and minimum cost is the only way to reduce the personal and socio-economic burden of this disease and its complications.

Key words: Impaired glucose tolerance, Nutritional interventions, Prevention, Primary health care, Type 2 diabetes mellitus

Βιβλιογραφία

- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas*. 4th ed. International Diabetes Federation, Brussels, 2009
- ZHANG Y, DALL TM, MANN SE, CHEN YJ, MARTIN J, MOORE V ET AL. The economic costs of undiagnosed diabetes. *Popul Health Manag* 2009, 12:95–101
- DALL TM, ZHANG Y, CHEN YJ, QUICK WW, YANG WG, FOGLE J. The economic burden of diabetes. *Health Aff (Millwood)* 2010, 29:297–303
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. St Vincent's declaration (SVD). Available at: www.idf.org/st-vincents-declaration-svd
- UNITED NATIONS. World diabetes day. Available at: www.world-diabetesday.org/en/the-campaign/unite-for-diabetes/the-un-resolution-on-diabetes
- COLAGIURI R, SHORT R, BUCKLEY A. The status of national diabetes programmes: A global survey of IDF member associations. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:137–142
- TUOMILEHTO J, LINDSTRÖM J. Clinical trials confirm that type 2 diabetes is preventable. *Diabetes Voice* 2003, 48:40–42
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007, 30(Suppl 1):S42–S47
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES, DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27(Suppl 1):S47–S54
- UNWIN N, SHAW J, ZIMMET P, ALBERTI KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: The current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002, 19:708–723
- WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia*. WHO, Geneva, 2006
- ALBERT MM, ZIMMET P, SHW J. International Diabetes Federation: A consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med* 2007, 24:451–463
- LYSSENKO V, JONSSON A, ALMGREN P, PULIZZI N, ISOMAA B, TUOMI T ET AL. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 359:2220–2232
- BRAY AG, JABLONSKI AK, FUJIMOTO WY, BARRETT-CONNOR E, HAFNER S, HANSON RL ET AL. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am J Clin Nutr* 2008, 87:1212–1218
- ANONYMOUS. Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)* 2006, 14:2107–2117
- ΒΕΛΟΝΑΚΗΣ ΓΕ, ΚΑΛΑΝΤΙΔΟΥ Α, ΚΑΡΑΪΤΙΑΝΟΥ Α, ΛΑΣΚΑΡΗΣ Ι, ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΥ Α. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. *Ιπποκράτης* 1983, 11:257–264
- ΠΕΤΡΟΥ Α, ΒΕΛΟΝΑΚΗΣ ΓΕ. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ως πρόβλημα δημόσιας υγείας: Εκτίμηση των πραγματικών του διαστάσεων στην Ελλάδα. *Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας* 2005, 17:69–79
- MELIDONIS A, TOURNIS SM, KOMPOTI MG, LENTZAS I, ROUSSOU V, IRAKLIANOU SL ET AL. Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health* 2006, 6:534–541
- GIKAS A, SOTIROPOULOS A, PANAGIOTAKOS D, PEPAS T, SKLIROS E, PAPPAS S. Prevalence and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 2004, 4:2
- TUOMILEHTO J, LINDSTRÖM J. The major diabetes prevention trials. *Curr Diab Rep* 2003, 3:115–122
- SCHWARZ PE, LI J, LINDSTRÖM J, TUOMILEHTO J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009, 41:86–97
- ERIKSSON GJ, LINDSTRÖM J, VALLE T, AUNOLA S, HÄMÄLÄINEN H, ILANNE-PARIKKA P ET AL. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: The Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention program. *Diabetologia* 1999, 42:793–801
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Diabetes mellitus: Report of a WHO study group*. WHO, Geneva (Tech Rep Ser, no 727), 1985
- LINDSTRÖM J, ERIKSSON GJ, VALLE TT, AUNOLA S, CEPATIS Z, HAKUMÄKI M ET AL. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: Results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14(Suppl 7):S108–S113
- LINDSTRÖM J, LOUHERANTA A, MANNELIN M, RASTAS M, SALMINEN V, ERIKSSON J ET AL. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003, 26:3230–3236
- HERDER C, PELTONEN M, KOENIG W, SÜTFELS K, LINDSTRÖM J, MARTIN S ET AL. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009, 52:433–442
- LINDSTRÖM J, ILANNE-PARIKKA P, PELTONEN M, AUNOLA S, ERIKSSON J, HEMIÖ K ET AL. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006, 368:1673–1679
- UUSITUPA M, PELTONEN M, LINDSTRÖM J, AUNOLA S, ILANNE-PARIK-

- KA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S ET AL. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study – secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009, 4:e5656
29. PAN XR, LI GW, HU YH, WANG JX, YANG WY, AN ZX ET AL. Effects of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997, 20:537–544
 30. LI G, ZHANG P, WANG J, GREGG EW, YANG W, GONG Q 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, 371:1783–1789
 31. ANONYMOUS. The Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22:623–634
 32. ANONYMOUS. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20:1183–1197
 33. DIABETES PREVENTION PROGRAM (DDP) RESEARCH GROUP. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002, 25:2165–2171
 34. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE, HAMMAN RF, LACHIN JM, WALKER EA ET AL. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346:393–403
 35. LACHIN MJ, CHRISTOPHI AC, EDELSTEIN LS, EHRMANN DA, HAMMAN RF, KAHN SE ET AL. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2007, 56:1153–1159
 36. ORCHARD TJ, TEMPROSA M, GOLDBERG R, HAFFNER S, RATNER R, MARCOVINA S ET AL. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005, 142:611–619
 37. PERREAULT L, KAHN SE, CHRISTOPHI CA, KNOWLER WC, HAMMAN RF, DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2009, 32:1583–1588
 38. DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP, KNOWLER WC, FOWLER SE, HAMMAN RF, CHRISTOPHI CA, HOFFMAN HJ ET AL. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009, 374:1677–1686
 39. VENDITTI EM, BRAY GA, CARRION-PETERSEN ML, DELAHANTY LM, EDELSTEIN SL, HAMMAN RF ET AL. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: Attendance and weight loss outcomes. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32:1537–1544
 40. RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, MARY S, MUKESH B, BHASKAR AD, VIJAY V ET AL. 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, 49:289–297
 41. RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, MARY S, SELVAM S, KUMAR CK, SEELI AC ET AL. Pioglitazone does not enhance the effectiveness of lifestyle modification in preventing conversion of impaired glucose tolerance to diabetes in Asian Indians: Results of the Indian Diabetes Prevention Programme-2 (IDPP-2). *Diabetologia* 2009, 52:1019–1026
 42. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. WHO, Geneva, 1999
 43. BEALS JK. Pioglitazone reduces conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. American Diabetes Association (ADA), 68th Scientific Sessions, 2008. Available at: www.medscape.com/viewarticle/575860
 44. DEFONZO RA, BANERJI M, BRAY GA, BUCHANAN TA, CLEMENT S, HENRY RR ET AL. Actos Now for the prevention of diabetes (ACT NOW) study. *BMC Endocr Disord* 2009, 9:17
 45. THE DREAM TRIAL INVESTIGATORS, DAGENAIS GR, GERSTEIN HC, HOLMAN R, BUDAJ A, ESCALANTE A ET AL. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: Results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008, 31:1007–1014
 46. THE DREAM TRIAL INVESTIGATORS, BOSCH J, YUSUF S, GERSTEIN HC, POGUE J, SHERIDAN P ET AL. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006, 355:1551–1562
 47. DREAM (DIABETES REDUCTION ASSESSMENT WITH RAMIPRIL AND ROSIGLITAZONE MEDICATION) TRIAL INVESTIGATORS, GERSTEIN HC, YUSUF S, BOSCH J, POGUE J, SHERIDAN P ET AL. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized controlled trial. *Lancet* 2006, 368:1096–1105
 48. HANLEY JA, ZINMAN B, SHERIDAN P, YUSUF S, GERSTEIN HC, DIABETES REDUCTION ASSESSMENT WITH RAMIPRIL AND ROSIGLITAZONE MEDICATION (DREAM) INVESTIGATORS. Effect of rosiglitazone and ramipril on β -cell function in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: The DREAM trial. *Diabetes Care* 2010, 33:608–613
 49. CHIASSON JL, GOMIS R, HANEFELD M, JOSSE RG, KARASIK A, LAAKSO M. The STOP-NIDDM Trial: An international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: Rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998, 21:1720–1725
 50. CHIASSON JL, JOSSE GR, GOMIS R, HANEFELD M, KARASIK A, LAAKSO M ET AL. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: Facts and interpretations concerning the critical analysis of the STOP-NIDDM Trial data. *Diabetologia* 2004, 47:969–975
 51. CHIASSON JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: The Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract* 2006, 12(Suppl 1):S25–S30
 52. TORGERSON SJ, ARLINGER K, KÄPPI M, SJÖSTRÖM L. Principles for enhanced recruitment of subjects in a large clinical trial: The XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Sub-

- jects) study experience. *Control Clin Trials* 2001, 22:515–525
53. MANCINI MC, HALPERN A. Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. *Vasc Health Risk Manag* 2008, 4:325–336
 54. SJÖSTRÖM L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocr Pract* 2006, 12(Suppl 1):S31–S33
 55. TORGERSON SJ, HAUPTMAN J, BOLDRIN MN, SJÖSTRÖM L. Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004, 27:155–161
 56. RATNER RE, DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH. An update on the Diabetes Prevention Program. *Endocr Pract* 2006, 12(Suppl 1):S20–S24
 57. HERMAN WH, HOERGERTJ, BRANDLE M, HICKS K, SORENSEN S, ZHANG P ET AL. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005, 142:323–332
 58. RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, YAMUNA A, MARY S, PING Z. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians: Within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care* 2007, 30:2548–2552
 59. JACOBS-VAN DER BRUGGEN MA, BOS G, BEMELMANS WJ, HOOGENVEEN RT, VIJGEN SM, BAAN CA. Lifestyle interventions and cost-effective in people with different levels of diabetes risk: Results from a modeling study. *Diabetes Care* 2007, 30:128–134
 60. QUILICI S, CHANCELLOR J, MACLAINE G, MCGUIRE A, ANDERSSON D, CHIASOON JL. Cost-effectiveness of acarbose for the management of impaired glucose tolerance in Sweden. *Int J Clin Pract* 2005, 59:1143–1152
 61. SIMMONS R, UNWIN N, GRIFFIN SJ. International Diabetes Federation: An update of the evidence concerning the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:143–149
 62. EDDY DM, SCHLESSINGER L, KAHN R. Clinical outcomes and cost-effectiveness of strategies for managing people at high risk for diabetes. *Ann Intern Med* 2005, 143:252–264
 63. FINNISH DIABETES ASSOCIATION. Programme for the prevention of type 2 diabetes in Finland 2003–2010. FDA, Tampere, 2003
 64. SAARISTO T, PELTONEN M, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S, VANHALA M, SALTEVO J, NISKANEN L ET AL. National type 2 diabetes prevention programme in Finland: FIN-D2D. *Int J Circumpolar Health* 2007, 66:101–112
 65. SCHWARZ PE, LINDSTRÖM J, KISSIMOVA-SCARBECK K, SZYBINSKI Z, BARENGO NC, PELTONEN M ET AL. The European perspective of type 2 diabetes prevention: Diabetes in Europe – Prevention using lifestyle, physical activity and nutritional intervention (DE-PLAN) project. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008, 116:167–172
 66. MAKRIKAKIS K, LIATIS S, GRAMMATIKOU S, PERREA D, KATSILAMBROS N. Implementation and effectiveness of the first community lifestyle intervention programme to prevent type 2 diabetes in Greece. The DE-PLAN study. *Diabet Med* 2010, 27:459–465
 67. QIAO Q, PANG Z, GAO W, WANG S, DONG Y, ZHANG L ET AL. A large-scale diabetes prevention program in real-life settings in Qingdao of China (2006–2012). *Prim Care Diabetes* 2010, 4:99–103
 68. SCHWARZ P, GRUHL U, BORNSTEIN SR, LANDGRAF R, HALL M, TUOMILEHTO J. The European perspective of diabetes prevention: Development and implementation of a European guideline and training standards for diabetes prevention (IMAGE). *Diab Vasc Dis Res* 2007, 4:353–357
 69. PAULWEBER B, VALENSI P, LINDSTRÖM J, LALIC NM, GREAVES CJ, MCKEE M ET AL. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010, 42(Suppl 1):S3–S36
- Corresponding author:*
M. Matte, 20 Trikorfou street, GR-121 36 Peristeri, Greece
e-mail: mattemargarita@yahoo.gr