



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



REVISIÓN BREVE

Prevención de la diabetes de tipo 2. ¿Qué se puede hacer desde la atención primaria? La experiencia del DE-PLAN-CAT

Bernardo Costa* y Grupo de Investigación DE-PLAN-CAT[◇]

Instituto de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol, Dirección de Atención Primaria Camp de Tarragona (ABS Reus-2), Instituto Catalán de la Salud, Reus-Tarragona, España

Recibido el 17 de marzo de 2012; aceptado el 26 de abril de 2012

Disponible en Internet el 28 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Prevención;
Diabetes;
Prediabetes;
Finnish Diabetes Risk
Score (FINDRISC);
Incidencia;
Intervención sobre el
estilo de vida;
Atención primaria

KEYWORDS

Prevention;
Diabetes;
Prediabetes;
Finnish Diabetes Risk
Score (FINDRISC);
Incidence;
Lifestyle
intervention;
Primary care

Resumen La diabetes tipo 2 es un auténtico problema de salud pública en incremento continuo. Basándose en ensayos clínicos de eficacia, la diabetes se puede prevenir, o al menos demorar, mediante la intervención intensiva sobre el estilo de vida en individuos tan solo con riesgo de padecerla. Su traslación a la práctica clínica en atención primaria supone aplicar una estrategia a amplios sectores de la población que debería ser efectiva e, idealmente, coste-efectiva. La dificultad es extrema porque se requiere no solo organización sino también compromiso político.

Un plan nacional de prevención de la diabetes habría de considerar primero el cribado y la selección de individuos con mayor riesgo y luego la ejecución de una intervención sólida con su refuerzo periódico. Estas fueron las bases del proyecto europeo DE-PLAN, desarrollado en Cataluña (DE-PLAN-CAT), que ha evidenciado la factibilidad y la efectividad a 4 años de una estrategia de prevención en atención primaria utilizando los recursos públicos existentes.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevention of type 2 diabetes. What can be done from Primary Care? The experience of DE-PLAN-CAT

Abstract Type 2 diabetes is a real growing public health problem. Based on clinical trials, it is known that the development of diabetes can be prevented or delayed by intensive lifestyle intervention among the high-risk population. A public health strategy is needed when implementing clinical trials in primary care settings. These strategies have been shown to be effective, and even cost-effective. The challenge is extreme because it requires not only an organizational, but also a political commitment.

National plans targeting diabetes prevention should be based on screening the population at risk and developing a reinforced preventive intervention. These were the principles of the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: costaber@gmail.com

[◇] Los miembros del Comité Coordinador del DE-PLAN-CAT se detallan en el anexo 1.

DE-PLAN European project developed in Catalonia (DE-PLAN-CAT), which has demonstrated the feasibility, and subsequently the 4-years effectiveness of a real-life primary care strategy to prevent diabetes using existing public healthcare resources.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La oportunidad preventiva

La diabetes tipo 2 se diagnostica muy tarde, cuando las anomalías metabólicas de la glucosa son ya evidentes. Sin embargo, su proceso fisiopatológico es lento, sinuoso y tan notable como su impacto en la salud pública. La diabetes incide en personas predispuestas genéticamente, aunque con la mediación necesaria de ciertos factores de riesgo ligados al estilo de vida como la obesidad, la adiposidad central, la inactividad física y una dieta excesiva en grasas y pobre en fibra vegetal. Además de sus complicaciones específicas, la diabetes se asocia a enfermedad cardiovascular, reduciendo la cantidad y la calidad de vida. La globalización y un inicio más temprano amplifican su severidad y el coste social, por lo que la prevención de la diabetes se ha convertido en un objetivo prioritario^{1,2}.

Tanto los profesionales de la salud como los propios pacientes tienen percepciones de la diabetes y su prevención que, en ocasiones, rozan lo paradójico. Por un lado se disemina la idea de que la comunidad científica avanza a marchas forzadas en el terreno de la prevención. Pero, por otro lado, las proyecciones de futuro de la International Diabetes Federation son desalentadoras e indirectamente ponen en tela de juicio todas las medidas preventivas dispuestas a nivel mundial³. Diríase que falla la coordinación de los diferentes esfuerzos, primero nacionales y luego internacionales, dirigidos hacia la prevención de la diabetes, pero esta es tan solo la percepción del que suscribe.

Tampoco es tan extraño preguntarse hasta qué punto prevenimos o ya tratamos la propia enfermedad. Entre una hipotética situación de salud y la diabetes abierta, con todas sus complicaciones y consecuencias sociales, se extiende un largo trayecto de años. Sin dudar de la relevancia de la dotación genética, es preciso que concurran todos aquellos factores ambientales. Habitualmente se acepta que el deterioro metabólico se debe a una pérdida progresiva de la masa de células beta pancreáticas, que se acelera por las situaciones que inducen resistencia a la insulina tales como la obesidad y el sedentarismo. De ahí que sea muy difícil delimitar la frontera entre prevención y tratamiento, si bien existe acuerdo al considerar que la prediabetes —la tolerancia alterada a la glucosa, la glucemia basal alterada y tal vez una elevación discreta de la hemoglobina glucosilada— expresa un umbral de hiperglucemia aún reversible pero de transición rápida hacia la diabetes^{4,5}. Estas categorías diagnósticas podrían marcar la diferencia entre prevención y tratamiento, al menos desde un punto de vista clínico desde el cual siempre gravita la responsabilidad de intervenir o no.

La acción preventiva

En buena lógica, una acción preventiva global optaría por atajar el problema de raíz concentrando su esfuerzo en

las actividades de promoción de la salud de la población general, e intentaría evitar la adquisición de hábitos nocivos ya desde la infancia y la adolescencia⁶. Esta misión es realmente complicada, porque requiere un buen proyecto de salud pública y, particularmente, legislación para aplicarlo. El principal objetivo sería que la población general no se convirtiese con el tiempo en población de riesgo para la diabetes, a la par que se incidiría sobre otras situaciones de riesgo cardiovascular como la obesidad y —por qué no decirlo— sobre otros trastornos de la conducta alimentaria. En este sentido, promover patrones saludables contrapuestos a determinadas tendencias consumistas prevendría futuras actitudes nocivas de distorsión de la autoimagen.

Por el contrario, una acción preventiva específica para la diabetes tipo 2 habría de concentrarse en la población con mayor riesgo de desarrollarla, insertando medidas de eficacia probada en el sistema público de salud mediante una estrategia efectiva y, a ser posible, con un coste ajustado a estos tiempos de crisis⁷. Sería recomendable que los planes nacionales de diabetes incluyesen este paquete de medidas, una inversión razonable en ellas, así como objetivos comunes a todas las comunidades geopolíticas, lo cual sería muy relevante en España. En ambos escenarios, la atención primaria tiene un papel muy importante.

En cualquier caso, el cribado analítico de diabetes en la población general no se justifica por la amplia variabilidad de la glucemia y la escasa relación coste-efectividad. En la población con riesgo alto, el rendimiento del cribado mediante glucemia basal mejora aunque no identifica un número significativo de sujetos con diabetes de inicio o con tolerancia alterada a la glucosa, ya que aproximadamente la mitad de ellos tiene una glucemia basal normal⁸. La necesidad de la prueba de tolerancia oral es obvia en investigación y las publicaciones de impacto alto suelen exigir 2 pruebas de tolerancia oral para certificar un diagnóstico. Pero en la práctica clínica de atención primaria su empleo es tan solo anecdótico. Por su parte, la propuesta americana de reducir el límite normal de la glucemia en ayunas a 100 mg/dl, entre otras con la finalidad de evitar esa prueba, ha sido muy criticada y no se está comprobando una generalización de su uso.

Una elección sostenible de cribado son las escalas de riesgo de diabetes, como las que se aplican para calcular el riesgo cardiovascular global⁹. En Europa, la más difundida se denomina FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) que, basándose en la recogida de información clínica sobre los factores de riesgo, permite una predicción aceptable de la incidencia de diabetes a 10 años¹⁰. Emplea un cuestionario de 8 apartados sencillo, validado y, lo más importante, sin incluir variables de laboratorio. Precisa información sobre edad, sexo, peso y talla, circunferencia de la cintura, utilización de medicación para la presión arterial, antecedentes personales de trastornos de la glucemia, actividad física,

antecedentes familiares de diabetes y sobre el consumo diario de fruta y verdura (<http://www.sediabetes.org>). Su versión más reciente clasifica entre 0 y 26 puntos de la siguiente manera: <7 puntos, riesgo bajo; 7-11, riesgo discretamente elevado; 12-14, riesgo moderado; 15-20, riesgo alto; >20, riesgo muy alto. Tanto el cuestionario como las actuales directrices europeas sugieren que las personas con puntuaciones mayores de 14 deberían aceptar pruebas analíticas en sangre para la detección de diabetes^{11,12}. Aun admitiendo toda crítica, estos instrumentos son una opción apreciable para el cribado poblacional si este se diseña en 2 etapas: la primera no invasiva, mediante su uso, y la segunda aplicando la prueba en sangre que sea más factible.

Por supuesto, detectar no es prevenir si no hay una estrategia posterior de intervención. En términos de salud pública, por mucho que el uso de diversos fármacos también sea eficaz, prevenir la diabetes tipo 2 equivale a modificación del estilo de vida, medida no menos eficaz y políticamente más correcta. No se trata ahora de ahondar en el dilema de qué tipo de medida preventiva se habría de aplicar, farmacológica o no, sino de contrastar alguna incongruencia con el uso de medicamentos. Así, en el estudio Navigator, un fármaco tan prometedor en prevención como la nateglinida ni siquiera demostró su hipotética eficacia, mientras que un antihipertensivo como el valsartán sí redujo la incidencia de la diabetes¹³. Por su parte, en el estudio Júpiter la rosuvastatina mejoró los registros cardiovasculares de individuos con marcadores inespecíficos de inflamación ni siquiera candidatos a terapia hipolipemiente y, paralelamente, aumentó la incidencia de la diabetes¹⁴. Obviamente, la mayor o menor intensidad de las medidas sobre el estilo de vida en cada uno de los estudios podría influir en sus resultados, mejores o peores. No hace falta una meditación demasiado profunda para sugerir cautela cuando se piensa en usar fármacos para prevenir la diabetes, bien sea ese el objetivo principal de su empleo o tan solo uno de los secundarios.

Las publicaciones esenciales que avalan la eficacia de una intervención programada sobre el estilo de vida para prevenir o demorar la diabetes tipo 2 han sido muy difundidas en la última década^{15,16}. Sin embargo, durante este mismo periodo apenas se han publicado estudios en el escenario real de la atención primaria¹⁷⁻²⁰. Por tanto, es de suponer que un buen número de proyectos que pretendían trasladar los modelos de prevención eficaz a la práctica clínica se perdieron por el camino. A pesar de que la atención primaria difiere en cada sistema nacional de salud, podría ser que no hubieran prosperado por problemas estructurales, o porque su metodología, y tal vez sus resultados, no hubieran logrado superar primero la propia realidad y luego las críticas de un comité editorial. Se comprende entonces por qué tan pocos países han activado planes públicos de prevención fundamentados en la definición de la población diana y el desarrollo de una intervención factible sobre el estilo de vida. Ciertamente, para prevenir la diabetes se requiere algo más que buenas intenciones.

La iniciativa preventiva DE-PLAN-CAT

Un sector de la atención primaria de Cataluña participó en el proyecto europeo DE-PLAN (Diabetes in

Europe — Prevention using Lifestyle, physical Activity and Nutritional intervention), iniciativa liderada desde Finlandia con una fase transversal de cribado y otra longitudinal de seguimiento de cohortes²¹. Este proyecto de salud pública ha evaluado la viabilidad y la efectividad de una intervención estructurada sobre el estilo de vida, en comparación con otra estandarizada en individuos con riesgo alto pero no diagnosticados de diabetes. Cuando fue posible, los participantes se asignaron de forma consecutiva a una u otra intervención, recibiendo un programa intensivo que incluía el refuerzo continuado de la motivación o bien el consejo más habitual de salud. Un total de 18 centros, más de 150 profesionales (medicina y enfermería) y una muestra representativa de la población entre 45-75 años se implicaron en el proyecto. El indicador primario de efectividad fue el desarrollo de diabetes a 4 años mediante un análisis comparativo por intención de tratar. Los principales resultados han sido publicados recientemente por la revista *Diabetologia*, pero valdría la pena resaltar algunos aspectos de interés²².

Se contactó con 2.547 usuarios determinados al azar entre la población asignada, y 2.054 (80,6%) respondieron el cuestionario. De ellos, 1.192 (58%) dieron su consentimiento para realizar además la prueba de tolerancia oral. En 624 se detectó riesgo alto de diabetes, bien por FINDRISC (n = 347), curva de glucosa (n = 106) o ambas pruebas (n = 171). Finalmente, 552 (88,5%) aceptaron la intervención, por lo que se asignaron 219 (39,7%) al modelo estandarizado y 333 (60,3%) a la intervención intensiva. Ambos grupos fueron comparables en edad (unos 62 años), sexo (prácticamente dos tercios eran mujeres), índice de masa corporal (alrededor de 31 kg/m²), puntuación FINDRISC, glucemia basal, tras sobrecarga y hemoglobina glucosilada, así como en el interés por introducir cambios en su estilo de vida.

Tras una mediana de 4,2 años de seguimiento, se diagnosticó diabetes a 124 participantes: 63 (28,8%) en intervención estándar y 61 (18,3%) en intervención intensiva. La incidencia de diabetes fue de 7,2 y 4,6 casos/100 personas/año, respectivamente, perfilando una reducción significativa del 36% en el riesgo relativo de diabetes. El número necesario de participantes a tratar durante 4 años para reducir un caso de diabetes fue 9,5. La intervención intensiva tuvo un efecto protector significativo sobre la incidencia de diabetes en todos los modelos multivariados analizados. En consecuencia, la intervención intensiva sobre el estilo de vida no solo fue factible sino que, además, redujo sustancialmente la incidencia de diabetes, al menos en las condiciones de trabajo habituales en la atención primaria de Cataluña de 2006 a 2010.

Evidentemente, existen iniciativas de aplicación de una intervención sobre el estilo de vida en individuos con riesgo alto identificados mediante FINDRISC²³ y otras sobre el beneficio que supone una dieta mediterránea sobre la incidencia de la diabetes²⁴, pero los datos del DE-PLAN-CAT argumentan por primera vez la factibilidad y la efectividad a largo plazo de una estrategia específica de salud pública para prevenir la diabetes tipo 2 en un entorno europeo de atención primaria. La reducción de la incidencia fue progresiva, comenzando inmediatamente después de la intervención, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa en el tercer año que se mantuvo hasta el cierre del estudio (fig. 1). Sin embargo, un 36% de reducción del riesgo relativo es menor que el 58% documentado en los ensayos clínicos

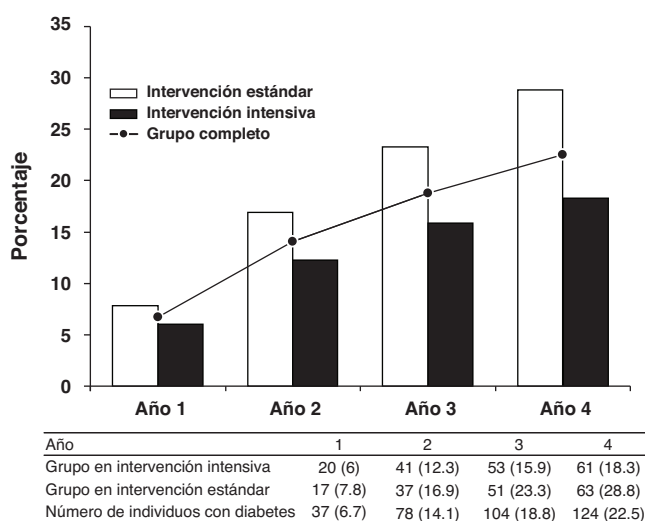


Figura 1 Incidencia acumulada de la diabetes en el grupo de intervención intensiva ($n=333$), en el grupo de intervención estándar ($n=219$) y en el grupo completo ($n=552$), durante el proyecto DE-PLAN-CAT.

de eficacia^{15,16}. La diferencia se explica por el método y la intensidad de la intervención. Aunque el patrón aplicado siguió los pasos del modelo finlandés de prevención y las recomendaciones de la iniciativa europea IMAGE¹², su transferencia a la comunidad se basó en un programa desarrollado íntegramente por profesionales instruidos de atención primaria. Pretendió no solo lograr cambios en el estilo de vida de los participantes sino también en la práctica clínica de los centros. Teniendo que sortear un sinnúmero de obstáculos, el balance de 9,5 participantes necesarios para reducir un caso de diabetes es prometedor de cara al análisis de costes, cuyo diseño ya se ha publicado²⁵.

Desde un punto de vista puramente científico, la limitación más importante fue el proceso de asignación a la intervención. Pero, de hecho, el proyecto nunca se definió como ensayo clínico, sino como estudio de salud pública. No se empleó un listado de asignación aleatoria sino que se solicitó un acceso sucesivo, en la medida de las posibilidades de cada centro, respetando la preferencia de los participantes por uno u otro tipo de intervención intensiva, individual o en grupos. Otra limitación podría ser una tasa de abandono relativamente alta, superior en el grupo de intervención estandarizada, pese a un interés teórico inicial por introducir cambios en el estilo de vida similar en ambos grupos. Con toda seguridad, los incentivos para proseguir en este estudio no fueron los mismos que los ofrecidos en los ensayos clínicos. Posiblemente, ambas limitaciones solo reflejan que el protocolo se llevó a cabo en condiciones reales de trabajo donde el reto principal es, precisamente, mantener la motivación y la efectividad. En este sentido, los análisis a largo plazo de los ensayos finlandés y estadounidense indican que es factible la reducción sostenida de la incidencia de diabetes^{26,27}. Por nuestra experiencia, añadiríamos que eso depende de la motivación de los participantes y que, para mantenerla, es fundamental el refuerzo continuado por parte de los profesionales. Desde luego, sería muy arriesgado confiar el éxito del programa a una intervención de gran impacto inicial a la espera de un «efecto memoria». Es

evidente que para mejorar la efectividad de estas intervenciones conviene implementar sus aspectos metodológicos, comparando entre diversas iniciativas en atención primaria con objetivos similares.

Revisando los resultados del proyecto y siempre hablando en términos de salud pública, no parece tan importante organizarlo en función de los grupos de edad y sexo como lo es el disponer de una buena herramienta de cribado y de una intervención consistente sobre el estilo de vida. Insistir en ello tal vez sea mucho pedir actualmente a los gestores de recursos sanitarios de un país en plena crisis económica. Sin embargo, queda claro que prevenir la diabetes en la vida real es factible en España y no se trata ya de la mera entelequia de ensayos clínicos promovidos en países más solventes. Lo cierto es que, en ocasiones, la ficción se asimila tanto con la realidad que nos sentimos más cómodos dando crédito directo a la hipótesis que asumiendo la oportunidad de demostrarla.

Financiación

El proyecto DE-PLAN-CAT recibió financiación de la Unión Europea (Commission of the European Communities, Directorate C — Public Health, grant agreement no. 2004310), del Instituto de Salud Carlos III (FIS PI05-033 y PS09-001112) y del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Miembros del Comité Coordinador del DE-PLAN-CAT

M. Álvarez, F. Barrio, J. Basora, B. Bolívar, J.L. Bueno, M. Bulló, J.J. Cabré, A. Castaño, C. Castell, J.A. Caula, X. Cos, B. Costa, M. Cot, J.A. Fernández, L. González, J. Jurado, T.M. Llauredó, X. Mundet, T. Mur, I. Ojeda, M. Ortigas, M. Pastoret, J.L. Piñol, F. Pujol, M. Roura, R. Sagarra, J. Salas, S. Sarret, C. Solé y M. Torres.

Bibliografía

- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:229–37.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*. 2007;24:451–63.
- Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:2–3.
- Costa B. Intolerancia a la glucosa y glucemia basal alterada. Diabetes tipo 2 en Atención Primaria. Evidencia y práctica clínica, 1. Barcelona: Euromedice; 2009. p. 55–64.
- Gillett MJ, The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
- Generalitat de Catalunya. Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria. Alimentación y salud [consultado 14 Marz 2012].

- Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/acsa/html/es/dir1638/index.html>, con.
7. Costa B. La efectividad en la prevención de la diabetes tipo 2. Un aterrizaje forzoso en la realidad. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:295-7.
 8. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@betes Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
 9. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev*. 2011;33:46-62.
 10. Lindström J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-31.
 11. 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:S3-36.
 12. Lindström J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, et al. Take action to prevent diabetes—the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res*. 2010;42 Suppl. 1:S37-55.
 13. Nathan DM. Navigating the choices for diabetes prevention. *N Engl J Med*. 2010;362:1533-5.
 14. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention—Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med*. 2008;359:2280-2.
 15. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
 16. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
 17. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care*. 2010;33:2146-51.
 18. Makrilakis 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;27:459-65.
 19. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki K, et al. Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: Three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health*. 2011;11:40-7.
 20. Katula JA, Vitolins MZ, Rosenberger EL, Blackwell CS, Morgan TM, Lawlor MS, et al. 1-year results of a community-based translation of the diabetes prevention program: Healthy-Living Partnerships to Prevent Diabetes (HELP PD) Project. *Diabetes Care*. 2011;34:1451-7.
 21. 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;116:167-72.
 22. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia*. 2012;55:1319-28.
 23. Rautio N, Jokelainen J, Oksa H, Saaristo T, Peltonen M, Niskanen L, et al. Socioeconomic position and effectiveness of lifestyle intervention in prevention of type 2 diabetes: One-year follow-up of the FIN-D2D project. *Scand J Public Health*. 2011;39:561-70.
 24. Salas-Salvado J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14-9.
 25. Costa B, Cabré JJ, Sagarra R, Solà-Morales O, Barrio F, Piñol JL, et al. Rationale and design of the PREDICE project: cost-effectiveness of type 2 diabetes prevention among high-risk Spanish individuals following lifestyle intervention in real-life primary care setting. *BMC Public Health*. 2011;11:623-9.
 26. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, 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;368:1673-9.
 27. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.