

# Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal

Francisco Javier García-Soidán<sup>1</sup>, Rosario Serrano Martín<sup>2</sup>, Alicia Díaz-Redondo<sup>3,4</sup>, Sara Artola Menéndez<sup>5</sup>, Josep Franch Nadal<sup>6</sup>, Javier Díez<sup>7</sup>, Lourdes Carrillo Fernández<sup>8</sup>, Patxi Ezkurra Loiola<sup>9</sup>, José Manuel Millaruelo Trillo<sup>10</sup>, Mateu Seguí Díaz<sup>11</sup>, F. Javier Sangrós<sup>10</sup>, Juan Martínez-Candela<sup>12</sup>, Pedro Muñoz<sup>13</sup>, Albert Goday<sup>14</sup>, Enrique Regidor<sup>4,15</sup>, en nombre del Grupo de Estudio PREDAPS\*

<sup>1</sup>Centro de Salud Porriño, Pontevedra; <sup>2</sup>Centro de Salud Martín de Vargas, Madrid; <sup>3</sup>Instituto de Salud Carlos III, Madrid; <sup>4</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid; <sup>5</sup>Centro de Salud Hereza, Madrid; <sup>6</sup>Equipo de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona; <sup>7</sup>Centro de Salud Tafalla, Navarra; <sup>8</sup>Centro de Salud La Victoria de Acentejo, Santa Cruz de Tenerife; <sup>9</sup>Centro de Salud Zumaia, Guipúzcoa; <sup>10</sup>Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza; <sup>11</sup>Unidad Básica de Salud Escastell, Islas Baleares; <sup>12</sup>Centro de Salud Yecla, Murcia; <sup>13</sup>Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Cantabria; <sup>14</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona; <sup>15</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid

## RESUMEN

**Introducción:** La prevalencia de la diabetes mellitus en España se ha estimado en el 13,8 % y, previsiblemente, se irá incrementando con el tiempo. Además, alrededor del 15 % de la población pertenece a uno de los grupos de mayor riesgo de padecer diabetes, conocidos como estados prediabéticos. Teniendo en cuenta el enorme impacto social y sanitario que esta enfermedad supone, la redGDPS (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud) ha comenzado este estudio con el fin de investigar la aparición de diabetes en individuos con prediabetes (PDB), además de identificar en estos individuos en riesgo los posibles factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. El presente trabajo muestra los resultados obtenidos en la etapa basal de ese estudio.

**Metodología:** Se trata de un estudio observacional y prospectivo de una cohorte de sujetos prediabéticos (glucemia basal o hemoglobina glicada alteradas) y otra de sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (SAMG). Fueron reclutados por 125 médicos de Atención Primaria en su práctica clínica habitual a lo largo del año 2012. Además de los datos sociodemográficos y analíticos, se recogieron variables sobre antecedentes médicos familiares y personales, tratamiento farmacológico, hábitos en la alimentación y actividad física, consumo de alcohol y de tabaco. Se recogieron de la historia clínica del paciente y mediante una

entrevista personal en la que se realizó un examen físico del sujeto. A partir de estos datos recogidos en la etapa basal se ha estimado la frecuencia de factores de riesgo potenciales para el desarrollo de diabetes en ambas cohortes, así como la significación estadística de las diferencias.

**Resultados:** Se reclutaron 2.022 sujetos, 1.184 prediabéticos y 838 SAMG. El 51,9 % de los prediabéticos tenían ambos criterios: glucemia basal y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) alteradas. En la cohorte de sujetos prediabéticos la edad media fue superior a la de los sujetos SAMG (59,4 años frente a 56,8 años).

*Antecedentes familiares:* Los antecedentes de diabetes en familiares de primer grado fueron mayores en los sujetos con criterios de PDB que en aquellos SAMG.

*Antecedentes personales:* Se ha encontrado una mayor prevalencia de hipertensión, dislipemia y eventos coronarios en la cohorte de prediabéticos (72,2 %, 58,6 % y 4,2 %, respectivamente) frente a los SAMG (52,1 %, 45,2 % y 2,0 %).

*Antecedentes en la mujer:* Las mujeres con PDB habían tenido diabetes gestacional en mayor proporción que las SAMG (15,0 % frente a 4,4 %); del mismo modo, las prediabéticas en edad fértil tenían menor porcentaje de ciclos menstruales regulares y continuaban con la regla en menor proporción que las SAMG.

**Tratamiento farmacológico:** Una mayor proporción de sujetos prediabéticos estaban en tratamiento con algún fármaco antihipertensivo que los SAMG. El 24 % de los prediabéticos tomaba diuréticos, frente al 13,1 % del otro grupo. También había más prediabéticos en tratamiento con betabloqueantes (12,2 %) que individuos SAMG (5,4 %). Asimismo, un 37,1 % de los prediabéticos tomaba hipolipemiantes, frente al 23,5 % de los no prediabéticos.

**Consumo de alcohol:** La proporción de prediabéticos que beben alcohol diariamente es mayor que la de SAMG (27,0 % frente a 23,7 %), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. En los varones la proporción se invierte (55,0 % en los SAMG frente a 51,0 % en los prediabéticos). En cuanto al consumo de una cantidad excesiva de alcohol, es más frecuente entre los prediabéticos (9,4 % frente a 6,7 %).

**Tabaquismo:** La prevalencia de tabaquismo ha sido mayor en los sujetos SAMG que en los prediabéticos. También existe un porcentaje menor entre los prediabéticos que fuman más de 20 cigarrillos al día que en la otra cohorte de sujetos SAMG, aunque la diferencia no ha sido significativa.

**Sedentarismo y actividad física:** No se ha encontrado una diferencia significativa entre la proporción de sujetos sedentarios de los dos grupos analizados. En los mayores de 60 años sí hay una mayor proporción de sujetos sedentarios en los prediabéticos que en los que no tienen alteraciones en el metabolismo de la glucosa (23,6 % frente a 18,4 %). Por otro lado, en este grupo de edad el porcentaje de sujetos que siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre actividad física fue del 50 % en los prediabéticos y del 65,0 % en los SAMG.

**Alimentación:** No hubo diferencias entre los dos grupos en el porcentaje de sujetos que no desayunan habitualmente o lo hacen de forma incompleta. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al consumo diario de distintos alimentos (verduras, frutas, grasas animales, aceite de oliva o frituras). Solo se observó un mayor consumo diario de dulces en la cohorte de SAMG (21,4 % frente a 17,1 %).

**Sobrepeso y obesidad:** La prevalencia de obesidad tanto general como abdominal fue superior en el grupo de los pacientes prediabéticos (44 % frente a 25,3 % en el caso de obesidad general, y 62,8 % frente a 39,6 % en el de la abdominal); esta diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo en ambos sexos y al analizarlos por grupos de edad.

**Hipertensión arterial:** La prevalencia de hipertensión arterial fue superior en los prediabéticos (72,2 %) respecto a los indi-

viduos SAMG (52,1 %); esta diferencia se mantuvo al analizar ambos sexos y por grupos de edad, y fue estadísticamente significativa. También se encontraron diferencias significativas en la presión arterial media sistólica (PAMS) y diastólica (PAMD), y las dos eran mayores en los prediabéticos.

**Dislipemia:** Los sujetos con PDB tuvieron cifras más altas de triglicéridos y más bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), y su índice de aterogenicidad (IA) era de 2,79, comparado con 2,28 de los SAMG.

**Parámetros analíticos:** Los prediabéticos tuvieron cifras más elevadas de ácido úrico, gamma glutamil transpeptidasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) y ferritina. En cuanto a los parámetros relacionados con la función renal, no se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos comparados.

**Conclusiones:** La mitad de las personas con PDB presentan simultáneamente glucemia basal y hemoglobina glucosilada alteradas. Por otro lado, los hallazgos relativos a los factores de riesgo relacionados con la PDB y con la diabetes son concordantes con los obtenidos en estudios similares.

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En España, según datos del estudio Di@bet.es, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es del 13,8 % en la población mayor de 18 años, de los cuales alrededor del 40 % no conocen que padecen dicha condición<sup>1</sup>. Además, en el mismo estudio se observó que un 14,8 % de la población padece algún tipo de PDB: glucemia basal alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) o ambas a la vez. A su vez, en un reciente estudio se ha podido comprobar cómo a lo largo del tiempo está aumentando progresivamente la prevalencia de la DM2 en España<sup>2</sup>. Si a estos factores se añade la elevada carga que desde el punto de vista social y sanitario supone, debido a su potencial riesgo de producir complicaciones macro- y microvasculares a largo plazo, no cabe duda de que la DM2 constituye un problema de una enorme magnitud.

Sin embargo, los hallazgos de algunos estudios han abierto la esperanza acerca de la posibilidad de aminorar el impacto de este problema de salud en la población. Concretamente, estos estudios han puesto de manifiesto que con cambios en el estilo de vida o fármacos podría ser posible prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad<sup>3-7</sup>. La relevancia de esos hallazgos es extraordinaria, ya que permitirían identificar individuos de alto riesgo de desarrollar DM2, con el fin de planificar estrategias de prevención específicamente dirigidas a estos sujetos.

Como la progresión desde la normalidad hasta el desarrollo de DM2 puede tardar varios años en producirse, es preciso identificar estados de hiperglucemias intermedias o estados prediabéticos con elevado riesgo de desarrollar DM2, para iniciar actuaciones encaminadas a la reducción de este riesgo. La PDB, definida por concentraciones de glucosa en sangre mayores de lo normal, pero menores que los umbrales establecidos para el diagnóstico de DM2, es un estado de alto riesgo para el desarrollo de DM2. Según la OMS, las personas tienen un riesgo elevado de desarrollar DM2 si presentan alguno de los siguientes dos estados: GBA, si la concentración de glucemia en ayunas se encuentra entre 110 y 125 mg/dl, o ITG, si la concentración de glucemia se encuentra entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa<sup>8</sup>. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) estableció los mismos umbrales para la ITG, pero decidió reducir el límite inferior para definir GBA como 100 mg/dl e introdujo la HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 % y 6,4 % como una nueva categoría de riesgo elevado de desarrollar DM2<sup>9</sup>.

Teniendo en cuenta todas las premisas anteriores, la redGDPS ha considerado oportuno continuar profundizando en la investigación de las causas que hacen que una persona con PDB (definida por los criterios de la ADA) presente un riesgo elevado de desarrollar DM2 y, al mismo tiempo, averiguar los factores que se asocian al desarrollo de complicaciones macro- y microvasculares a largo plazo en dicha población. Por ese motivo, la redGDPS inició el estudio de seguimiento de cohortes a largo plazo denominado PREDAPS (Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud).

La etapa basal del estudio PREDAPS se realizó a lo largo del año 2012 y durante el seguimiento de los pacientes reclutados en los próximos años se podrá dar respuesta a los objetivos planteados. No obstante, a la redGDPS le ha parecido interesante mostrar los resultados obtenidos en esa etapa basal, es decir, los hallazgos más relevantes encontrados en los pacientes incluidos en el estudio. Por esa razón, el objetivo del presente trabajo es mostrar la evidencia existente en la literatura especializada acerca de los diferentes factores que se han relacionado con la aparición de PDB y de DM2, y analizar la prevalencia de esos factores en las dos cohortes de sujetos incluidos en el estudio: en la cohorte de sujetos con PDB y en la cohorte de sujetos SAMG.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño general**

El estudio PREDAPS es un estudio prospectivo en el que se ha incluido una cohorte de sujetos con PDB y otra

cohorte de sujetos SAMG. Los sujetos del estudio fueron reclutados, entre los meses de febrero y noviembre de 2012, por médicos de Atención Primaria dentro de su práctica clínica habitual. Durante al menos cinco años se prevé evaluar anualmente el estado de conversión a DM2 de los pacientes de ambas cohortes, además de recoger las complicaciones vasculares que hayan acontecido en el período.

La redGDPS, promotora del estudio, invitó a participar a 200 médicos de Atención Primaria, distribuidos por todo el territorio del Estado, que habían tomado parte en diversas actividades relacionadas con la red. Finalmente, 125 médicos que desarrollan su actividad profesional en 32 de las 50 provincias españolas incluyeron pacientes (tabla 1). A cada paciente que aceptaba ser incluido en el estudio se le requería la firma del consentimiento informado. El estudio fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como estudio observacional no posautorización y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar de Barcelona. El protocolo y el cuestionario de recogida de datos pueden obtenerse en la página web [www.redgdps.org](http://www.redgdps.org). De igual forma, el fundamento y la metodología del estudio aparecen publicados en Serrano et al.<sup>10</sup>.

### **Tamaño de la muestra y sujetos del estudio**

Dado que el objetivo principal del estudio es investigar la aparición de DM2 en los sujetos con PDB, se tomaron como referencia para el cálculo del tamaño de la muestra los resultados del trabajo de Heianza et al.<sup>11</sup> acerca de la incidencia de DM2 en sujetos con PDB. Se estimó que con 1.600 sujetos con PDB se podría detectar a los cinco años un riesgo relativo de 1,5 entre los sujetos que tienen un determinado factor de riesgo y los que no lo tienen, asumiendo una incidencia del 10 % en los no expuestos, el mismo número de individuos en cada una de las dos categorías del factor de riesgo y teniendo en cuenta un error  $\alpha$  de 0,05, una potencia del 80 % y una pérdida de seguimiento del 10 %. Finalmente se incluyeron 1.184 sujetos con PDB, lo que supone el 74 % de los 1.600 inicialmente previstos. En el protocolo también se planteó el seguimiento de otra cohorte de 1.600 sujetos SAMG. Sin embargo, el número final de sujetos de esta cohorte fue 838. Este menor número de pacientes en esta cohorte se debió a que muchos individuos, reclutados inicialmente como sujetos SAMG, fueron reclasificados como PDB tras los hallazgos analíticos.

Cada investigador reclutó, entre los pacientes que acudían a su consulta, a aquellos sujetos que cumplían los criterios de inclusión establecidos en el protocolo. Estos

criterios fueron los siguientes: edad superior a 29 años e inferior a 75 años y resultados de una analítica en los seis meses previos que permitiera clasificar a un sujeto como paciente con PDB o SAMG. Se consideró que un paciente tenía PDB cuando presentaba alguno de los siguientes datos: glucemia plasmática en ayunas (GPA) entre 100 y 125 mg/dl, último valor de HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 % y 6,4 %, o la combinación de ambos<sup>9</sup>. A aquellos sujetos que no tenían analítica en los seis meses anteriores de alguno de estos dos parámetros se les realizó una nueva determinación para

proceder a su clasificación. Cuando un paciente con PDB aceptaba participar en el estudio, el médico invitaba al siguiente paciente SAMG que fuera del mismo sexo y que tuviera una edad similar ( $\pm 5$  años) al paciente con PDB. Por su parte, los criterios de exclusión establecidos en el protocolo del estudio fueron los siguientes: presencia de DM2, embarazo, cirugía mayor o ingreso hospitalario en los tres meses previos, enfermedad terminal o enfermedades hematológicas que puedan interferir en el valor de la HbA<sub>1c</sub> del sujeto.

**Tabla 1.** Número de médicos de Atención Primaria de salud que han incluido algún paciente según la provincia de la práctica profesional

Provincia	Número de médicos
A Coruña	2
Alicante	3
Asturias	3
Ávila	1
Badajoz	3
Baleares	2
Barcelona	20
Cáceres	2
Cantabria	1
Girona	3
Granada	2
Guadalajara	1
Guipúzcoa	6
Huelva	1
La Rioja	2
Las Palmas	4
León	1
Lleida	1
Madrid	26
Málaga	4
Murcia	7
Navarra	3
Pontevedra	4
Santa Cruz de Tenerife	3
Sevilla	3
Tarragona	1
Toledo	2
Valencia	5
Valladolid	1
Zamora	2
Zaragoza	6

La edad media de los 2.022 sujetos participantes en el estudio fue de 58,3 años y el 50 % estaba entre los 60 y 75 años. La media de edad de los pacientes que cumplían criterios de PDB fue de 59,4 años, mientras que la media del grupo de pacientes SAMG fue de 56,8 años (tabla 2). La diferencia entre las medias de edad de ambos grupos alcanzó la significación estadística. Cuando se tiene en cuenta la edad en uno y otro sexo, la diferencia entre los dos grupos también es significativa (tabla 2). La dificultad de los investigadores para reclutar sujetos SAMG conllevó este hecho: los sujetos incluidos en este grupo tenían una edad media inferior que los sujetos con PDB.

La tabla 2 muestra también la distribución de los pacientes según el estado civil y el nivel de estudios. Se observa que algo más de las tres cuartas partes de los sujetos están casados. Esa cifra es muy similar entre los sujetos con PDB y los sujetos SAMG (tabla 2). Por lo que se refiere al nivel de estudios, se observa una diferencia estadísticamente signifi-

**Tabla 2.** Distribución de los sujetos del estudio según las características sociodemográficas

Características y sexo	Pacientes con prediabetes	Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa
<b>Edad media en años</b>		
Ambos sexos***	59,4	56,8
Varones***	59,4	56,8
Mujeres***	59,4	56,9
<b>% con estudios de bachillerato o superiores</b>		
Ambos sexos***	35,5	43,8
Varones*	41,0	47,7
Mujeres***	29,9	40,4
<b>% de casados</b>		
Ambos sexos	78,4	77,0
Varones	84,2	81,7
Mujeres	72,5	72,9

\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001.

cativa entre ambos grupos, de manera que hay un porcentaje claramente mayor de sujetos con estudios de bachillerato y superiores en el grupo SAMG que en el grupo de sujetos con PDB.

## Variables del estudio

Los médicos participantes recogieron la información de los pacientes seleccionados a través de una plataforma telemática de recogida de datos, alojada en la página web de la red ([www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)). Aparte de una serie de datos biográficos y socioeconómicos, en el cuestionario se recogió la siguiente información de cada paciente: antecedentes familiares y personales de problemas de salud, antecedentes obstétricos y ginecológicos en la mujer, tratamiento farmacológico, hábitos de alimentación, actividad física, consumo de alcohol y consumo de tabaco. El médico obtuvo esta información de la entrevista personal que realizó con el paciente en la consulta y de la historia clínica. Durante la consulta médica también se realizó un examen físico para obtener los datos antropométricos, la presión arterial y la frecuencia cardíaca del paciente. Asimismo, a aquellos pacientes que carecían de alguna estimación de los parámetros analíticos que figuraban en el cuestionario se les solicitó analítica de sangre y de orina.

Para la estimación de los hallazgos obtenidos en la etapa basal del estudio, se han elaborado diferentes variables a partir de la información recogida. Así, por ejemplo, se ha considerado que un paciente tenía antecedentes familiares de DM2 cuando había sufrido esa enfermedad algún familiar de primer grado: padre, madre, hermanos o hijos. En cuanto a los antecedentes personales, se ha analizado la presencia de antecedentes de dislipemia, de eventos coronarios, de accidentes cerebrovasculares y de nefropatía. La información correspondiente al tratamiento farmacológico de los sujetos se analizó por grupos terapéuticos: diuréticos, otros antihipertensivos, hipolipemiantes, neuromoduladores y hormonas (corticoides, tiroideas, anabolizantes, otras).

Se clasificó a los sujetos según su relación con el consumo de alcohol en bebedores diarios, bebedores no diarios, exbebedores y abstemios. Asimismo, con base en la información recogida acerca de la cantidad y frecuencia de consumo de diferentes bebidas alcohólicas, en cada paciente se estimó el consumo diario de gramos de alcohol. Para ello, se consideró que un vaso o copa contiene los siguientes gramos de alcohol puro: 12 g en el caso de vino o cava; 8,5 g en el caso de cerveza o sidra; 12 g en el caso de los aperitivos (jerez, vermut) y 20 g en el caso de los combinados, *brandy*, *whisky* y licores. Se consideró que un paciente bebía una cantidad ex-

cesiva de alcohol cuando el consumo era superior a 60 g/día en los varones y a 40 g/día en las mujeres<sup>12,13</sup>. Por otro lado, con base en la pregunta sobre tabaquismo, se clasificó a los sujetos en fumadores, exfumadores y nunca fumadores. Además, se crearon otras dos variables: una de ellas clasificaba a los pacientes como fumadores diarios y otra como fumadores de 20 y más cigarrillos al día.

Con base en la primera pregunta del cuestionario sobre actividad física, se clasificó a los sujetos en las siguientes cuatro categorías: ausencia de actividad, alguna actividad ocasional, actividad física regular y entrenamiento. Por otro lado, con la información recogida acerca de la cantidad y frecuencia de diferentes tipos de actividad física, se estimó el número de minutos semanales de actividad física realizada por cada paciente. Posteriormente, se identificó a los sujetos que seguían las Recomendaciones Mundiales sobre Actividad Física para la OMS. Según la OMS, lo recomendable es realizar al menos 150 minutos semanales de actividad aeróbica moderada, o bien 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa cada semana, o bien una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas<sup>14</sup>.

Para analizar los hábitos de alimentación se estimó la frecuencia de pacientes que no desayunaban o hacían un desayuno incompleto. Se consideró que un sujeto realizaba un desayuno incompleto cuando respondía que desayunaba habitualmente, pero el desayuno estaba compuesto únicamente de café, leche, chocolate, cacao o yogurt. Asimismo, se estudió la frecuencia del consumo diario de ciertos alimentos como frutas, verduras, dulces, aceite de oliva, grasas animales o frituras.

Con los datos antropométricos se calculó el índice de masa corporal (IMC). Cada sujeto se clasificó en alguna de las tres siguientes categorías: normopeso, cuando el IMC era menor de 25 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso, cuando el IMC era mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> y menor de 30 kg/m<sup>2</sup>; y obesidad general, cuando el IMC era mayor de 30 kg/m<sup>2</sup><sup>15</sup>. Igualmente, se analizaron los pacientes según la circunferencia de cintura: se consideró que un sujeto tenía obesidad abdominal cuando la circunferencia de cintura era mayor de 102 cm en los varones o mayor de 88 cm en las mujeres<sup>16</sup>.

Para estudiar las cifras de presión arterial, primero se halló en cada paciente la PAMS y la PAMD, a partir de las tres determinaciones realizadas a lo largo de la entrevista. Asimismo, se estimó la frecuencia de participantes en el estudio que eran hipertensos. Se consideró que un sujeto era hipertenso cuando presentaba alguna de las cuatro siguientes condiciones: PAMS igual o mayor de 140 mmHg, PAMD igual o mayor de 90 mmHg, antecedentes personales de hipertensión

arterial (HTA) declarada o registrada en la historia clínica o estar en tratamiento con fármacos antihipertensivos<sup>17,18</sup>.

Para el estudio de la dislipemia se han analizado las cifras plasmáticas de colesterol HDL, colesterol ligado a proteínas de baja densidad (LDL), colesterol total y triglicéridos. También se ha estimado la frecuencia de hipercolesterolemia, considerando esta cuando la determinación analítica de colesterol plasmático total era igual o superior a 250 mg/dl. Además, se halló el IA para cada sujeto del estudio mediante el cociente triglicéridos/HDL. Se consideró que un sujeto tenía un IA alto cuando este era igual o mayor de 5,5 en los varones o igual o mayor de 5 en las mujeres<sup>19</sup>.

Finalmente, se analizaron las cifras de glucemia, HbA<sub>1c</sub>, transaminasas, ácido úrico, ferritina, hierro sérico y las determinaciones indicadoras de la función renal: creatinina, filtrado glomerular (FG) medido por MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), por C-G (Cockcroft-Gault), albuminuria y cociente albúmina/creatinina.

### Análisis estadístico

En primer lugar, se estimó el número de sujetos cuya GPA estaba entre 100 y 125 mg/dl, el número de sujetos cuya HbA<sub>1c</sub> estaba entre 5,7 % y 6,4 % y el número de sujetos que mostraban ambos valores. Esta estimación se hizo para el conjunto de los pacientes con PDB, para varones y para mujeres, y para dos grupos de edad (30 a 59 años y 60 a 74 años).

Posteriormente se estimó la frecuencia de los potenciales factores asociados a la presencia de PDB. La frecuencia de esos factores se estimó en el grupo de sujetos con PDB y en el grupo SAMG. Asimismo, en algunos casos las estimaciones se hicieron en varones y en mujeres y en los dos grupos de edad mencionados anteriormente: 30 a 59 años y 60 a 74 años.

En el caso de los factores medidos de manera cualitativa, se estimó el porcentaje de sujetos que los presentaban. Estos factores fueron HTA, dislipemia, antecedentes familiares y personales, toma de determinados fármacos, tipología de bebedor y fumador, sedentarismo y ejercicio físico, hábitos alimentarios, obesidad general y de cintura. La significación estadística de la diferencia de porcentajes en cada uno de esos factores de riesgo entre los pacientes con PDB y aquellos SAMG se estimó mediante la prueba de Chi cuadrado para variables dicotómicas o la prueba del ANOVA para variables cualitativas de más de dos categorías. Y en el caso de los factores medidos de manera cuantitativa se estimó la media: presión arterial sistólica y diastólica, partos y abortos y algunas determinaciones analíticas. Se determinó la posible

significación estadística de la diferencia de las medias entre el grupo de sujetos con PDB y el grupo de los individuos SAMG, mediante la prueba de la t de Student.

### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO PREDAPS EN FUNCIÓN DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN

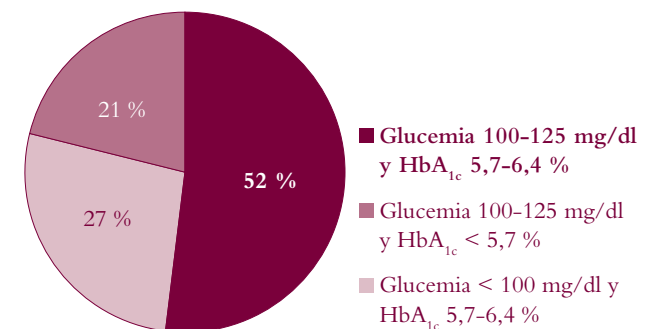
De 2.022 sujetos que han sido reclutados en la etapa basal, 1.184 eran sujetos con PDB y los restantes 838 era sujetos SAMG.

A su vez, los sujetos con PDB fueron subdivididos en tres cohortes según el tipo de alteración que presentaban. La distribución de los sujetos en cada una de esas cohortes se muestra en la figura 1. Esta distribución fue la siguiente:

- A. Sujetos con GBA ( $\geq 100$ , pero  $\leq 125$  mg/dl) y HbA<sub>1c</sub> normal: en esta cohorte han sido incluidos un total de 254 sujetos, lo que supone un 21,4 % de los sujetos con PDB.
- B. Sujetos con HbA<sub>1c</sub> alterada ( $\geq 5,7$ , pero  $\leq 6,4$  %) y la GPA normal: en esta cohorte han sido incluidos un total de 316 sujetos, lo que supone un 26,7 % de los sujetos con PDB.
- C. Sujetos con ambas alteraciones (GBA y HbA<sub>1c</sub> alteradas): en esta cohorte han sido incluidos un total de 614 sujetos, lo que supone un 51,9 % de los sujetos con PDB.

Al comparar la distribución de los sujetos con PDB con los de otros estudios de características similares, llama la atención el elevado porcentaje de sujetos con ambas alteraciones. Por ejemplo, en dos estudios realizados, uno en Estados Unidos<sup>20</sup> y otro en Japón<sup>11</sup>, respectivamente, alrededor de un 60 % de los sujetos con PDB fueron diagnosticados por tener GBA, pero no la HbA<sub>1c</sub>; alrededor

Figura 1. Distribución porcentual de los sujetos prediabéticos según el tipo de prediabetes



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

del 20 % fueron diagnosticados por tener alterada la HbA<sub>1c</sub>, pero no la GPA; y alrededor de un 20 % fueron diagnosticados por tener alterados ambos parámetros. Sin embargo, en el estudio PREDAPS los hallazgos han sido diferentes, ya que la mayor parte de los sujetos con PDB presentan ambas alteraciones. Asimismo, unos resultados similares a los del estudio PREDAPS se han obtenido en una población del sur de China<sup>21</sup>.

Al analizar la distribución por grupos de edad del estudio PREDAPS, entre las distintas cohortes de sujetos con PDB se observa una mayor presencia de sujetos pertenecientes a la cohorte de GBA en el grupo de edad por debajo de los 60 años, mientras que se observa una mayor presencia de sujetos con ambas alteraciones en el grupo de edad mayor o igual a 60 años (tabla 3).

En relación con la distribución por sexos de esas tres cohortes de sujetos con PDB, los resultados también aparecen en la tabla 3. Se observa una mayor presencia de sujetos pertenecientes a la cohorte de GBA entre los varones (26,7 % en los varones frente a 16,6 % en las mujeres). En cambio, tanto en los varones como en las mujeres con PDB,

**Tabla 3.** Distribución de los sujetos con prediabetes según la edad, el sexo y el tipo de prediabetes

	n	%
<b>Edad</b>		
30 a 59 años	548	100,0
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> < 5,7 %	138	25,2
Glucemia < 100 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	150	27,4
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	260	47,4
60 a 74 años	636	100,0
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> < 5,7 %	116	18,2
Glucemia < 100 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	166	26,1
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	354	55,7
<b>Sexo</b>		
Varones	585	100,0
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> < 5,7 %	156	26,7
Glucemia < 100 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	126	21,5
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	313	53,5
Mujeres	589	100,0
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> < 5,7 %	98	16,6
Glucemia < 100 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	190	32,3
Glucemia 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> 5,7-6,4 %	301	51,1

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

alrededor del 50 % pertenecían a la cohorte de sujetos con ambas alteraciones.

La comparación del grupo de sujetos con PDB y del grupo SAMG, según sexo y edad, aparece en la tabla 4. Un 46,3 % de los sujetos pertenecientes a la cohorte de PDB son menores de 60 años, mientras que esa cifra es del 54,7 % en la cohorte de sujetos SAMG. La diferencia en esa distribución por edad entre los pacientes con PDB y los pacientes SAMG es significativa en los varones, pero no en las mujeres.

## RESULTADOS

### Antecedentes familiares

La historia familiar de DM2 es uno de los factores de riesgo clásico, no modificable, para la DM2. Sin embargo, los resultados de diversas investigaciones realizadas en España acerca de la incidencia de DM2 no han mostrado resultados concluyentes. En el estudio de Lejona<sup>22</sup>, que detectó una incidencia de 8 por 1.000 personas-año, la historia familiar de DM2 no alcanzó significación estadística como factor de riesgo. En el estudio de Asturias<sup>23</sup>, la incidencia de DM2 fue significativamente más alta en los individuos con historia familiar de DM2 que en los individuos sin historia familiar (*odds ratio*: 1,9 [intervalo de confianza (IC) al 95 % 1,00-3,7]). Por su parte, en el estudio Pizarra<sup>24</sup>, la incidencia de DM2 fue similar en los individuos que tenían historia fami-

**Tabla 4.** Distribución de los sujetos del estudio según la edad y el sexo

Sexo y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Ambos sexos*	1.184	100,0	838	100,0
30 a 59 años	548	46,3	458	54,7
60 a 74 años	636	53,7	380	45,3
Varones*	595	100,0	388	100,0
30 a 59 años	279	46,9	225	58,0
60 a 74 años	316	53,1	163	42,0
Mujeres	589	100,0	450	100,0
30 a 59 años	269	45,7	233	51,8
60 a 74 años	320	54,3	217	48,2

\* p < 0,001.

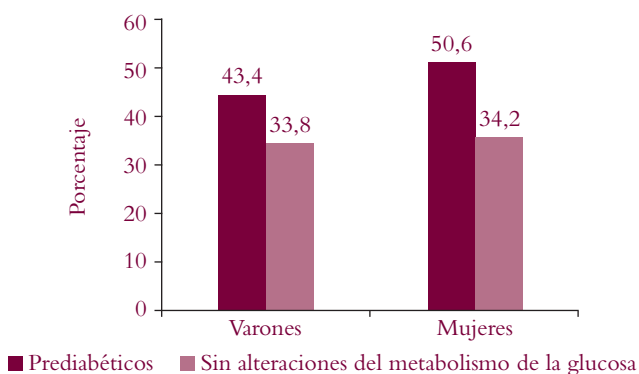
liar que en los individuos que no la tenían (*odds ratio*: 1,06 [IC 95 % 0,6-1,7]). Otros estudios de incidencia, como el de Bruneck, han observado también tasas de incidencia similares en función de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de DM2<sup>25</sup>.

Los estudios de prevención de DM2 sobre población de alto riesgo habitualmente incluyen individuos con PDB, ya sea ITG o GBA. Los resultados que presentan en torno a la historia familiar de DM2 tampoco muestran diferencias relevantes entre los grupos. Por ejemplo, en un estudio finlandés, el 67 % de los individuos en el grupo de intervención y el 61 % de los individuos en el grupo control tenían historia familiar de DM2<sup>3</sup>. En un estudio de Estados Unidos, el 68 % y el 69 % de los individuos en los grupos de intervención y el 70,1 % en el grupo control tenían historia familiar de DM2<sup>4</sup>.

En cambio, los estudios de prevalencia de DM2 realizados en población española muestran mayor frecuencia de historia familiar entre los sujetos con PDB que entre los sujetos SAMG. El estudio de Telde, Canarias<sup>26</sup>, mostró historia familiar de DM2 en el 36 % de los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 45,5 % de los individuos con GBA, en el 35 % de aquellos con ITG y en el 50 % de los que tenían estas dos alteraciones. El estudio de Guía, Canarias<sup>27</sup>, mostró historia familiar de DM2 en el 36,7 % de los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 35,6 % de los individuos con GBA, en el 45,5 % de aquellos que tenían ITG y en el 62,9 % de los sujetos con DM2. En el estudio Di@bet.es<sup>1</sup>, la historia familiar de DM2 se detectó en el 47,1 % de los sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 53,3 % con GBA, en el 45,2 % con ITG y en el 46,8 % de aquellos que tenían ambas alteraciones.

Los hallazgos obtenidos en la etapa basal del estudio PREDAPS muestran resultados similares a los estudios de prevalencia. La figura 2 muestra los resultados del porcen-

**Figura 2.** Porcentaje de sujetos con antecedentes familiares de diabetes



taje de sujetos estudiados con historia familiar de DM2 en función del sexo y el metabolismo hidrocarbonado. Los antecedentes de DM2 en familiares de primer grado fueron más frecuentes en sujetos con PDB en comparación con los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, tanto en los varones como en las mujeres: 43,4 % frente a 33,8 % en varones y 50,6 % frente a 34,2 % en mujeres. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. De igual forma, cuando se realizaron estimaciones en dos grupos de edad, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de sujetos con antecedentes familiares entre las dos cohortes de sujetos (tabla 5).

### Antecedentes personales

Existe una asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y colesterol y el estado de PDB, probablemente porque tanto las alteraciones lipídicas como la alteración del metabolismo de la glucosa tengan una fisiopatología común<sup>28,29</sup>. Una prueba de ello es que entre el 40 % y el 75 % de los pacientes con PDB cumplen criterios de síndrome metabólico<sup>30</sup> y dos de los cinco componentes del síndrome son las alteraciones lipídicas, es decir, elevación de los triglicéridos y descenso del colesterol HDL. Estos mecanismos también estarían detrás de la asociación entre los estados de PDB y la HTA.

En cuanto a la enfermedad macrovascular, una revisión sistemática en la que se incluyeron estudios publicados hasta 2008 concluye que la GBA y la ITG están asociadas con un incremento del 20 % del riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>31</sup>. Sin embargo, debido a que los potenciales factores de confusión no fueron controlados adecuadamente, los autores del estudio advierten que el incremento del riesgo cardiovascular atribuible a la PDB puede ser menor del estimado. En cambio, un metaanálisis más reciente concluye que los pacientes con GBA tienen un riesgo un 50 % mayor de accidentes cardiovasculares y un 40 % mayor de mortalidad car-

**Tabla 5.** Porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de diabetes, según la edad

Edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
30 a 59 años*	285	52,0	170	37,1
60 a 74 años*	271	42,6	115	30,3

\* p < 0,001.



diovascular que las personas SAMG<sup>32</sup>. Este estudio confirma los resultados de otro similar realizado con artículos publicados hasta 1996<sup>33</sup>. Por otro lado, un metaanálisis referido específicamente a la enfermedad cerebrovascular concluye que las personas con ITG tienen un riesgo moderadamente alto de padecer un accidente vascular cerebral, mientras que en los pacientes con GBA el exceso de riesgo no alcanzó la significación estadística<sup>34</sup>.

También se ha observado una prevalencia elevada de las diferentes manifestaciones de la microangiopatía en sujetos con PDB. Por ejemplo, la prevalencia de microalbuminuria es aproximadamente el doble en las personas con PDB que en los individuos SAMG<sup>35</sup>. La prevalencia de polineuropatía sensitivo-motora distal es similar en pacientes con DM2 (22,2 %) que en pacientes con PDB (23,9 %) <sup>36</sup>. Otros autores estiman en un 13 % la neuropatía periférica y en un 11,3 % la neuropatía autonómica<sup>37</sup>. Finalmente, en las personas con PDB la prevalencia de retinopatía puede ser del 8 %<sup>38-40</sup> o incluso del 15,8 % en una revisión reciente<sup>40</sup>.

Los resultados de la etapa basal del estudio PREDAPS han mostrado una prevalencia mayor de HTA, dislipemia y eventos macro- y microvasculares en los sujetos con PDB que en los sujetos SAMG (tabla 6). En el caso de la HTA, la dislipemia y los eventos coronarios, las diferencias fueron estadísticamente significativas. En la tabla 7 se muestra que esa diferencia significativa se mantuvo después de estratificar por edad en la HTA y en la dislipemia; en eventos coronarios la diferencia solamente resultó significativa en los menores de 60 años.

En términos generales, esos hallazgos coinciden con los de la mayoría de los estudios publicados. No obstante, en el estudio PREDAPS no se ha evidenciado una diferencia significativa en las manifestaciones microvasculares entre los sujetos de las dos cohortes del estudio. Esto puede deberse a que la prevalencia real sea tan baja que la potencia estadística del estudio no permite detectar diferencias significativas. Si se tienen en cuenta los resultados de los estudios de incidencia existentes, es previsible que a lo largo del seguimiento aumente la frecuencia de manifestaciones microvasculares y, como consecuencia, aumente también la magnitud de las diferencias entre ambos grupos de sujetos.

### Antecedentes en la mujer

Diversos estudios sugieren una posible influencia de los estrógenos en la homeostasia de la glucosa. Por ejemplo, la aparición de la menopausia a una edad temprana incrementa el riesgo de DM2, lo que apoya el papel protector de los

**Tabla 6.** Porcentaje de pacientes que presentan diversos tipos de antecedentes personales

Antecedentes personales	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Hipertensión*	855	72,2	437	52,1
Dislipemia*	694	58,6	379	45,2
Eventos coronarios**	50	4,2	17	2,0
Accidentes cerebrovasculares	30	2,5	18	2,1
Nefropatía	30	2,5	11	1,3
Neuropatía	6	0,5	3	0,4
Retinopatía	3	0,3	2	0,2

\* p < 0,001; \*\* p < 0,01.

**Tabla 7.** Porcentaje de pacientes con diversos tipos de antecedentes personales según la edad

Antecedente personal y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Hipertensión arterial</b>				
30 a 59 años*	346	63,1	176	38,4
60 a 74 años*	509	80,0	261	68,7
<b>Dislipemia</b>				
30 a 59 años*	302	55,1	179	39,1
60 a 74 años**	392	61,6	200	52,6
<b>Accidente cerebrovascular</b>				
30 a 59 años	9	1,6	3	0,7
60 a 74 años	21	3,3	15	3,9
<b>Nefropatía</b>				
30 a 59 años	8	1,5	3	0,7
60 a 74 años	22	3,5	8	2,1
<b>Arteriopatía periférica</b>				
30 a 59 años	5	0,9	4	0,9
60 a 74 años	11	1,7	6	1,6
<b>Eventos coronarios</b>				
30 a 59 años*	19	3,5	3	0,7
60 a 74 años	31	4,9	14	3,7

\* p < 0,001; \*\* p < 0,01.

estrógenos<sup>41</sup>. Asimismo, la existencia de ciclos menstruales irregulares se ha asociado con la presencia de resistencia a la insulina e hiperandrogenemia y con el desarrollo de DM2. Por ejemplo, Roumain et al.<sup>42</sup> encontraron mayor prevalencia de DM2 en las mujeres con un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> e historia de ciclos menstruales irregulares. De igual modo, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con la presencia de intolerancia hidrocarbonada. El riesgo de aparición de este trastorno disminuye conforme aumenta el tiempo desde que se abandonó la utilización de los anticonceptivos<sup>43</sup>.

Por otro lado, se sabe que el embarazo induce un estado de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos con una hiperinsulinemia compensadora para mantener normales los niveles de glucemia materna. El fallo en la producción de insulina conduce a la aparición de diabetes gestacional<sup>44</sup>. El antecedente de diabetes gestacional conlleva un aumento del riesgo de aparición de intolerancia hidrocarbonada y de DM2. En una cohorte de mujeres españolas con antecedentes de diabetes gestacional se encontró que, después de 11 años de seguimiento, el 42,4 % presentó ITG y el 13,8 % desarrolló DM2; en cambio, en la cohorte sin ese antecedente, los porcentajes fueron 0 % y 2,8 %, respectivamente<sup>45</sup>. Se ha observado que uno o más embarazos con diabetes gestacional cuadruplican el riesgo de desarrollar DM2, independientemente de otros factores de riesgo<sup>46</sup>.

Algunos estudios longitudinales han encontrado relación entre el número de partos y el desarrollo futuro de síndrome metabólico. Se considera como principal responsable los cambios en la distribución de la grasa durante el embarazo. Este riesgo se incrementa si se une el antecedente de diabetes gestacional<sup>47</sup>. En cambio, no hay una evidencia clara que relacione el número de hijos con el desarrollo futuro de DM2 en aquellas mujeres que no presentan durante sus embarazos diabetes gestacional. De igual forma, un estudio mostró que el número de embarazos no aumenta el riesgo de aparición de ITG ni de desarrollar DM2<sup>48</sup>. En cambio, se ha observado que más de dos abortos involuntarios duplican el riesgo futuro de DM2<sup>49</sup>.

Los hallazgos de la etapa basal del estudio PREDAPS muestran que el porcentaje de mujeres en edad fértil que continúa con la regla es menor entre aquellas con PDB que entre aquellas SAMG: 43,5 % frente a 52,8 %, según muestra la tabla 8. Igualmente, las primeras muestran menor porcentaje de ciclos menstruales regulares que las segundas (figura 3): 73,7 % frente a 81,8 %. En ambos casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas. La figura 3 también refleja que el porcentaje de mujeres que habían usado anticonceptivos orales era menor en aquellas con PDB, pero la diferencia con respecto al porcentaje en las mujeres SAMG no fue estadísticamente significativa.

La presencia de antecedentes de diabetes gestacional es mayor en las mujeres con PDB que en las mujeres SAMG, como se observa en la tabla 8. Esa diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo de mujeres más jóvenes. Finalmente, la tabla 9 muestra una diferencia estadísticamente significativa en el número de partos y en el número de hijos entre las pacientes con PDB y las pacientes SAMG. Sin embargo, no aparecen diferencias en la presencia de antecedentes de abortos entre ambos grupos.

### Tratamiento farmacológico

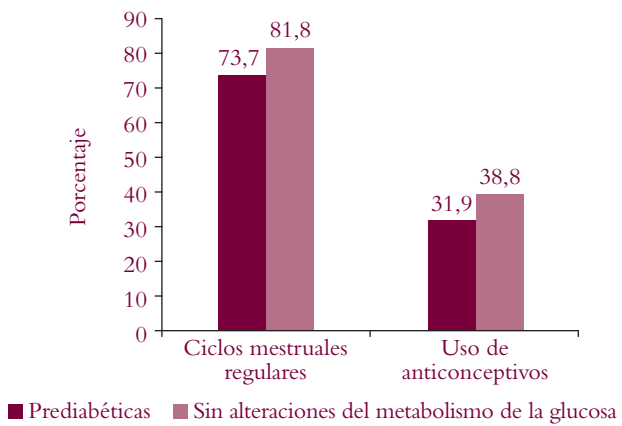
La evidencia entre la toma de fármacos y la aparición de PDB es escasa. Buscando en la base de datos Medline con el término «*prediabetes risk*» se han obtenido 1.295 citas. Pero al acotarlo con el término «*drugs*», por ejemplo, solo se muestran 61 citas, de las cuales ninguna trata de ensayos clínicos

**Tabla 8.** Porcentaje de pacientes mujeres que presentan diversos tipos de antecedentes personales según la edad

Antecedentes personales y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Continúa con la regla</b>				
30-59 años***	114	43,5	121	52,8
<b>Diabetes gestacional</b>				
30-59 años*	39	15,0	10	4,4
60-74 años	16	5,2	5	2,4

\* p < 0,001; \*\*\* p < 0,05.

**Figura 3.** Porcentaje de mujeres en edad fértil con diversos tipos de antecedentes personales



**Tabla 9.** Número medio de partos, hijos y abortos a lo largo de su vida en las mujeres

Antecedente	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media	n	Media
Partos*	584	2,15	441	1,79
Hijos*	589	2,05	450	1,79
Abortos	589	0,31	450	0,30

\* p < 0,001.

aleatorizados que aborden dicha cuestión. Se trata, por tanto, de un tema apenas estudiado de forma directa. Básicamente la relación de riesgo entre los fármacos y la PDB es una extrapolación de la relación de estos con el metabolismo hidrocarbonatado en general y, sobre todo, con su implicación con la aparición de DM2. Y, en muchas ocasiones, es una relación inversa, pues lo publicado suele tratar fundamentalmente de aquellos fármacos (básicamente antidiabéticos) que generan una remisión a SAMG de los estados hiperglucémicos, sean DM2 o PDB, en contraposición con aquellos que aumentan el riesgo en sí.

Por ejemplo, en relación con los antihipertensivos, desde The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study<sup>50</sup> con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), en concreto con el ramipril, hasta el estudio DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication)<sup>6</sup> (en su rama del ramipril) ha habido muchos estudios, fundamentalmente *post hoc*, que han relacionado ciertos antihipertensivos con la aparición de alteraciones glucémicas. Existen metaanálisis que, como el de Gillespie et al.<sup>51</sup> sobre 11 ensayos y 66.608 pacientes con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) e IECA, muestran que la utilización de estos fármacos era beneficiosa para retrasar o prevenir la DM2 (*odds ratio*: 0,78 [IC 95 % 0,73-0,83]) o cuanto menos era indiferente con el metabolismo hidrocarbonatado. No así, por ejemplo, en el Losartan Intervention for Endpoint Reduction<sup>52</sup>, en donde los betabloqueantes (atenolol) frente a los ARA II alteraban los niveles glucémicos. En otro estudio, los ARA II (valsartán) frente al amlodipino (calcioantagonista) mostraron una *odds ratio* de 0,77 (IC 95 % 0,69-0,86) de riesgo de desarrollo de DM2<sup>53</sup>.

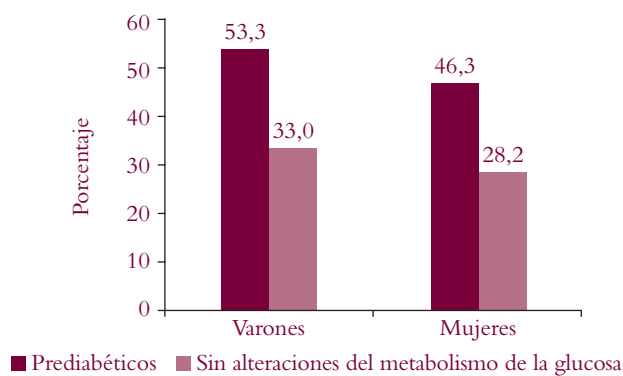
Otro estudio<sup>54</sup> que comparó el efecto de un diurético tiazídico (clortalidona), un bloqueador de los canales de calcio (amlodipino) y un IECA (lisinopril), durante 4,9 años,

sobre los niveles de glucemia basal en individuos no diabéticos, mostró que la clortalidona producía mayor incremento en la glucemia basal (+8,5 mg/dl) que el amlodipino (+5,5 mg/dl) o el lisinopril (+3,5 mg/dl). Asimismo, hay que señalar que, en un estudio con 3.305 pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup><sup>55</sup>, la utilización de orlistat (120 mg) frente a placebo durante cuatro años mostró una disminución en la incidencia de DM2 del 37,3 %.

Sin embargo, el capítulo que ha mostrado más controversia ha sido el de la utilización de las estatinas y su relación con el metabolismo hidrocarbonatado. Algunos estudios, como el Heart Protection Study<sup>56</sup>, con pravastatina y riesgo relativo de 1,15 (IC 95 % 0,99-1,34), y el Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm<sup>57</sup> con atorvastatina y riesgo relativo de 1,15 (IC 95 % 0,91-1,44), mostraban cierta relación con la DM2. Y un metaanálisis al respecto como el de Sattar et al.<sup>58</sup> demostró que el tratamiento con estas sustancias aumentaba los niveles glucémicos, de tal modo que un individuo de cada 1.000 tratados se convertiría en diabético tipo 2 al año de tratamiento.

En las estimaciones de la etapa basal del estudio PREDAPS se observa que entre los sujetos con PDB hay mayor proporción de pacientes en tratamiento antihipertensivo que entre los SAMG (figura 4): 53,3 % frente a 33,0 % en los varones, y 46,3 % frente a 28,2 % en las mujeres. Específicamente, según se muestra en la tabla 10, los diuréticos (tiazídicos, del asa, aldosterónicos) se utilizaban en el 24 % de los pacientes con PDB frente al 13,1 % de la otra cohorte; y los betabloqueantes en el 12,2 % frente al 5,4 %, respectivamente. La tabla 10 también muestra que esta tendencia se mantuvo en el grupo compuesto por los IECA, ARA II, alfabloqueadores, vasodilatadores e inhibidores de la renina: 39,4 % frente a 25,1 %. En la tabla 11 se observa que esas diferencias se mantuvieron en los dos grupos de edad analizados.

**Figura 4.** Porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos antihipertensivos según el sexo



En cuanto a los hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, omega 3, ácido nicotínico, fibratos), también hubo mayor porcentaje de consumidores de estos fármacos entre los sujetos con PDB que entre los sujetos SAMG (tabla 10): 37,1 % frente a 23,5 %. La figura 5 muestra que esas cifras fueron 40,3 % frente a 24,0 % en los varones y 33,8 % frente a 23,1 % en las mujeres. Asimismo, se observaron diferencias entre uno y otro grupo de pacientes en los dos grupos de edad analizados (tabla 11).

En cuanto a otro tipo de fármacos, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con PDB y los pacientes SAMG en el consumo de neuromoduladores (neurolépticos, antidepresivos), 9,8 % frente a 10,9 %, en el tratamiento hormonal (corticoides, H tiroideas, H anabolizantes y otros), 8,7 % frente a 7,3 %, respectivamente (tabla 10).

Estos resultados del estudio PREDAPS se han extraído de la etapa basal y no es posible establecer comparaciones con los hallazgos obtenidos de los estudios mencionados anteriormente, ya que la mayor prevalencia de sujetos en tratamiento farmacológico entre los sujetos con PDB se debe a su estado premórbido. La comparación con los resultados de los anteriores estudios podrá realizarse con los hallazgos que se obtengan durante el seguimiento.

### Consumo de alcohol

Existen numerosos estudios que demuestran que el consumo moderado de alcohol se asocia con una disminución del riesgo de DM2 en la población general<sup>59,60</sup>. Un metaanálisis informó de una relación mucho más marcada en las mujeres que en los varones<sup>59</sup>. De manera similar, un reciente

estudio prospectivo multicéntrico europeo mostró que el consumo moderado de alcohol se asoció con un menor riesgo de DM2 solo en las mujeres<sup>61</sup>. Estudios recientes han demostrado que el consumo de alcohol se asocia con un menor

**Tabla 11.** Porcentaje de pacientes que están en tratamiento farmacológico, según el grupo farmacológico y la edad

Grupo farmacológico y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Diuréticos</b>				
30 a 59 años*	548	13,9	458	6,3
60 a 74 años*	636	32,4	380	21,3
<b>Betabloqueantes</b>				
30 a 59 años*	548	11,3	458	3,1
60 a 74 años*	636	13,1	380	8,2
<b>Otros antihipertensivos<sup>1</sup></b>				
30 a 59 años*	548	29,9	458	17,0
60 a 74 años*	636	47,6	380	34,7
<b>Hipolipemiantes</b>				
30 a 59 años*	548	27,9	458	16,4
60 a 74 años*	636	45,0	380	32,1

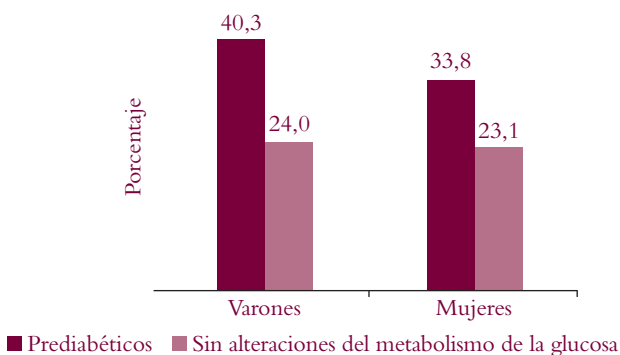
\* p < 0,001.  
<sup>1</sup> Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, alfabloqueantes, vasodilatadores, de acción central, inhibidores de la renina.

**Tabla 10.** Porcentaje de pacientes en tratamiento farmacológico, según el grupo farmacológico

Grupo farmacológico	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Diuréticos (tiazídicos, de asa, aldosterónicos)*	284	24,0	110	13,1
Betabloqueantes*	145	12,2	45	5,4
Otros antihipertensivos (IECA, ARA II, alfabloqueantes, vasodilatadores, de acción central, inhibidores de la renina)*	467	39,4	210	25,1
Hipolipemiantes (estatinas, ezetimibe, omega 3, ácido nicotínico, fibratos)*	439	37,1	197	23,5
Neuromoduladores (neurolépticos, antidepresivos)	116	9,8	91	10,9
Hormonas (corticoides, H tiroideas, H anabolizantes, otras)	103	8,7	61	7,3

\* p > 0,001; \*\* p < 0,01.  
 ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Figura 5.** Porcentaje de pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes según el sexo



riesgo de DM2, incluso entre individuos con perfil de riesgo bajo (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, personas activas y no fumadores)<sup>62</sup>.

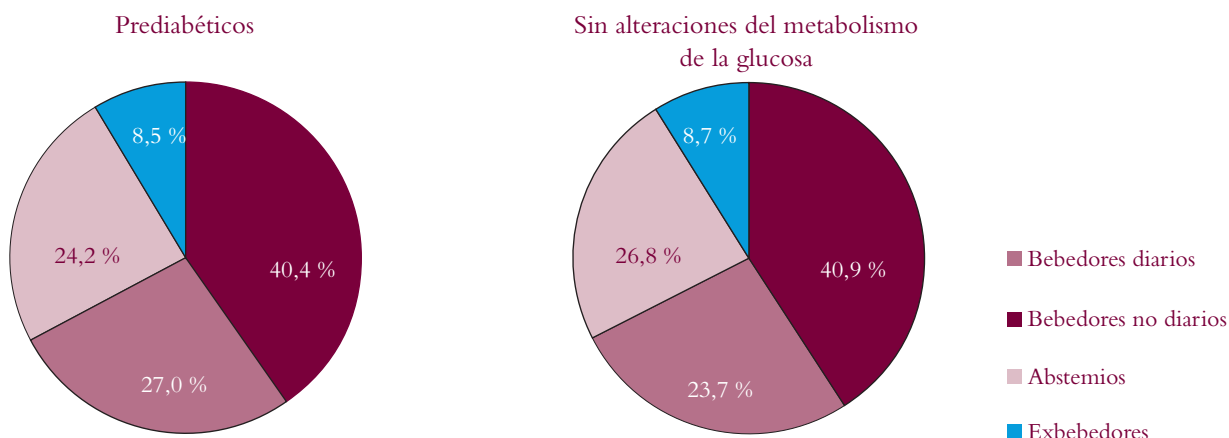
También se están investigando los efectos de diferentes bebidas alcohólicas. Después de controlar los posibles factores de confusión, los varones parecían tener un riesgo mayor de desarrollar PDB cuando beben grandes cantidades de cerveza y un riesgo mayor de desarrollar DM2 cuando beben grandes cantidades de licores (bebidas destiladas), comparados con los hallazgos en bebedores ocasionales. Sin embargo, estos resultados no son iguales en cuanto a la ingesta de vino y en el sexo femenino, donde parecen tener un efecto protector<sup>63</sup>.

El consumo bajo o moderado de alcohol se ha asociado en mujeres sanas con una mayor sensibilidad a la insulina, una reducción de la secreción de insulina basal y menor concentración plasmática de glucagón en ayunas, que proporcionarían mecanismos consistentes para entender la reducción del riesgo de DM2<sup>64</sup>.

Se han realizado pocos estudios para analizar los efectos del alcohol sobre la PDB, ya sea GBA o ITG. En el estudio de Cullman et al.<sup>63</sup>, la ingesta de alcohol se asoció con un riesgo reducido de GBA solo en las mujeres (*odds ratio*: 0,46 [IC 95 % 0,24-0,88] para 20 g de alcohol/día frente a abstemias). El alcohol del vino se asoció con un menor riesgo de GBA en las mujeres. Una ingesta diaria alta de alcohol (más de 210 g) puede aumentar el riesgo de DM2 en los varones. En el estudio de Liu et al.<sup>65</sup> en población china, el consumo de alcohol se asoció con un menor riesgo de GBA y DM2 en las mujeres (*odds ratio*: 0,41 [IC 95 % 0,22-0,78]), después de controlar múltiples factores. En los varones, el consumo de alcohol se asoció con un mayor riesgo de tener GBA y DM2 (*odds ratio*: 1,50 [IC 95 % 1,04-2,15] y 1,36 [IC 95 % 1,02-1,82], respectivamente). En el estudio de Nakanishi et al.<sup>66</sup> en población japonesa y tras siete años de seguimiento, se observó una relación en forma de U entre el consumo de alcohol y la incidencia de GBA y DM2. La incidencia más baja se observó en la ingesta de 23,0-45,9 g/día. Esta asociación en forma de U fue más evidente en varones de edad avanzada, mujeres sin antecedentes familiares de DM2 y no fumadores.

En el estudio PREDAPS y tal como se refleja en la figura 6, existe una mayor proporción de bebedores diarios entre los PDB que en las personas SAMG: 27 % frente a 23,7 %. En la tabla 12 se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que beben alguna cantidad de alcohol entre los sujetos con PDB y los sujetos SAMG. Esa misma tabla muestra que los sujetos con PDB presentan un porcentaje superior que los sujetos SAMG de ingestión excesiva de alcohol (> 60 g diarios en varones y 40 g/día en mujeres): 9,4 % frente a 6,7 % (tabla 12). Esta diferencia se observó en los dos grupos de edad analizados, aunque en ningún caso la diferencia fue estadísticamente significativa.

**Figura 6.** Distribución de pacientes según la tipología de bebedor



**Tabla 12.** Porcentaje de pacientes que beben alguna cantidad de alcohol y porcentaje de pacientes que beben una cantidad excesiva de alcohol, según la edad

Cantidad de alcohol y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Alguna cantidad de alcohol</b>				
Todos	794	67,3	540	64,5
30 a 59 años	371	68,1	319	69,7
60 a 74 años	423	66,7	221	58,3
<b>Una cantidad excesiva de alcohol<sup>1</sup></b>				
Todos	111	9,4	56	6,7
30 a 59 años	47	8,6	33	7,2
60 a 74 años	64	10,1	23	6,1

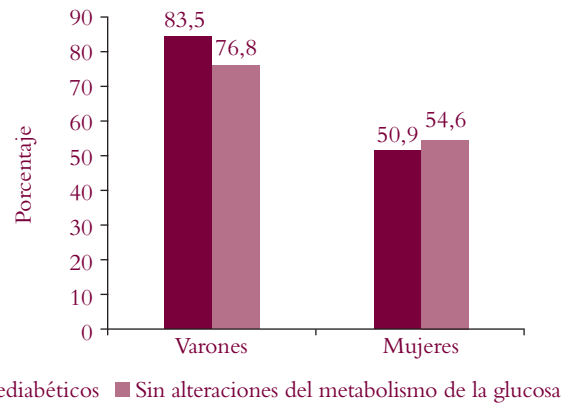
<sup>1</sup> Se ha considerado una cantidad excesiva de alcohol la ingesta de  $\geq 40$  gramos diarios para las mujeres y  $\geq 60$  gramos diarios para los varones.

El porcentaje de bebedores de alguna cantidad de alcohol es mayor en los varones con PDB que en los SAMG (84 % frente a 77 %), pero sucede lo contrario en las mujeres (51 % frente a 55 %) (figura 7). En cuanto al porcentaje de sujetos que beben una cantidad excesiva, es mayor en los que tienen PDB que en los SAMG, tanto en varones como en mujeres: 14,8 % frente a 10,6 % en los varones y 3,9 % frente a 3,3 % en las mujeres (figura 8).

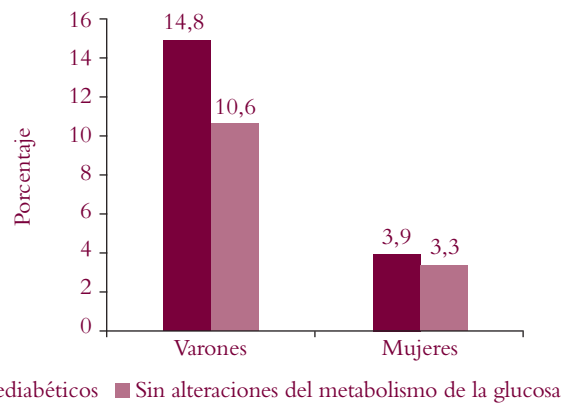
El porcentaje de sujetos que consumen diariamente alguna cantidad de vino o cerveza fue mayor entre aquellos con PDB que entre los pacientes SAMG: 22,6 % frente a 17,8 % en el caso del vino y 50,5 % frente a 48,7 % en el caso de la cerveza (tabla 13). Esas diferencias fueron estadísticamente significativas. El patrón entre los varones fue similar, pero no entre las mujeres, ya que entre las mujeres SAMG hay mayor porcentaje de bebedoras de cerveza que entre las mujeres PDB.

En resumen, las personas del estudio PREDAPS con PDB consumen cantidades excesivas de alcohol en mayor proporción que las personas con SAMG. Y la prevalencia de este consumo excesivo es mayor en varones, donde el alcohol no tiene un papel tan protector, tal como se refleja en las investigaciones mencionadas. Por otro lado, se ha observado que la proporción de mujeres que beben alguna cantidad de alcohol es mayor entre las SAMG que entre aquellas con PDB, con lo que se podría pensar en el efecto protector en

**Figura 7.** Porcentaje de sujetos que beben alguna cantidad de alcohol según el sexo



**Figura 8.** Porcentaje de sujetos que beben una cantidad excesiva de alcohol según el sexo



**Tabla 13.** Porcentaje de pacientes que beben vino o cerveza diariamente, según el sexo

Sexo	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Vino</b>				
Ambos sexos*	267	22,6	149	17,8
Varones	200	33,6	108	27,8
Mujeres	67	11,5	41	9,1
<b>Cerveza</b>				
Ambos sexos*	595	50,5	408	48,7
Varones	391	65,7	238	61,3
Mujeres	204	34,9	170	37,9

\*  $p < 0,01$ .

las mujeres que ingieren cantidades ligeras o moderadas de alcohol. Este efecto protector no se produce en los varones, ya que el porcentaje de bebedores es mayor entre aquellos con PDB que entre los SAMG. Dentro de los tipos de alcohol, en el estudio PREDAPS, el porcentaje de consumo de cerveza es mayor entre los varones con PDB, pero en las mujeres sucede lo contrario: es mayor entre las SAMG. Asimismo, el mayor porcentaje de consumidores de vino entre los sujetos con PDB que entre los SAMG no apoya los hallazgos del efecto protector del vino en investigaciones anteriores.

### Tabaquismo

En un metaanálisis de 25 estudios prospectivos de cohortes, los fumadores habituales tenían 1,4 veces más riesgo de desarrollar DM2 que los no fumadores<sup>67</sup>. El riesgo aumenta a medida que lo hace el número de cigarrillos fumados por día o el número de paquetes de cigarrillos al año. En un estudio el riesgo aumentó también para los no fumadores que habían estado expuestos al humo de los fumadores, en comparación con aquellos que no habían estado expuestos<sup>68</sup>. Según estimaciones de Manson et al.<sup>69</sup>, alrededor del 10 % de la incidencia de la DM2 puede ser atribuible al tabaquismo.

Mientras que una asociación causal definitiva no se ha establecido, una relación entre el tabaquismo y la DM2 es biológicamente plausible con base en los siguientes hallazgos: se ha observado que el consumo de tabaco aumenta la concentración de glucosa en sangre después de una sobrecarga oral de glucosa y también que puede afectar a la sensibilidad a la insulina. Además, el tabaquismo se ha asociado con una mayor distribución de la grasa abdominal y una mayor relación cintura-cadera, factores que se ha demostrado que tienen un impacto sobre la tolerancia a la glucosa<sup>70</sup>.

Por otra parte, el abandono del hábito tabáquico se asocia a menudo con el incremento de peso, lo que aumentaría el riesgo de DM2. En un estudio prospectivo de nueve años de seguimiento, en el que se incluyeron 10.892 adultos sin DM2 a su inicio<sup>71</sup>, el tabaquismo se asoció con un aumento del riesgo esperado de aparición de DM2 (riesgo relativo: 1,4 [IC 95 % 1,2-1,6]). En comparación con los adultos que nunca habían fumado, el riesgo de aparición de DM2 fue mayor entre los fumadores que habían dejado de fumar recientemente (riesgo relativo: 1,7 [IC 95 %: 1,2-2,5] frente al riesgo relativo de 1,2 y 1,3 para los exfumadores y fumadores habituales, respectivamente). El riesgo disminuyó con el número de años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico (riesgo relativo: 1,16 [IC 95 % 0,99-1,36] en los exfumadores que dejaron de fumar hace más de nueve

años). Sin embargo, de acuerdo con la paradoja de la pérdida de peso asociada al tabaquismo y a la mayor resistencia a la insulina, algunos estudios encontraron que la cantidad de tabaquismo interactúa con el IMC, ya sea como efecto adverso o favorable sobre la DM2<sup>72</sup>.

Los estudios que evalúan la relación del hábito tabáquico con el riesgo de PDB son escasos. Con base en los mecanismos señalados anteriormente, previsiblemente el consumo de tabaco aumenta el riesgo de PDB. En una cohorte de sujetos coreanos<sup>73</sup>, el hábito de fumar se relacionó directamente con la aparición de PDB en función del número de cigarrillos/día. La magnitud de la *odds ratio* llegó a 1,31 (IC 95 % 1,10 a 1,57) en los sujetos que fumaban 20 o más cigarrillos/día. Sin embargo, las estimaciones basadas en los datos recogidos en la etapa basal del estudio PREDAPS muestran resultados contrarios a los esperados. La prevalencia de sujetos fumadores es mayor entre los SAMG que entre los PDB: concretamente 22,3 % frente a 16,6 %, según se muestra en la figura 9. Esta mayor prevalencia de tabaquismo entre los sujetos SAMG que entre los sujetos con PDB se observa tanto en los varones como en las mujeres (figura 10).

Figura 9. Distribución de pacientes según su relación con el tabaquismo

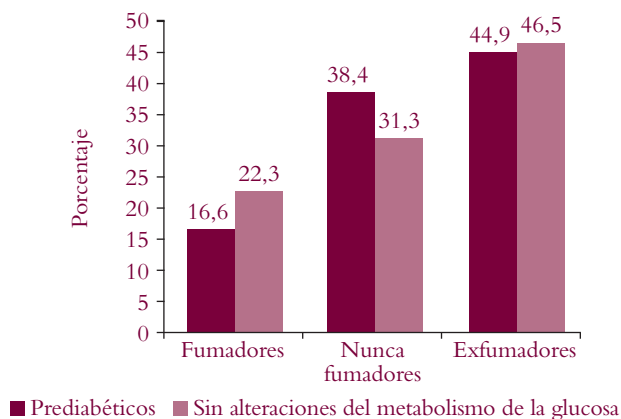
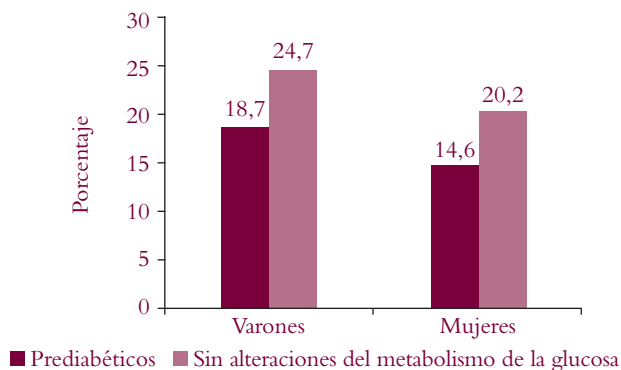


Figura 10. Porcentaje de fumadores según el sexo



Esa mayor prevalencia de tabaquismo en la cohorte de los sujetos SAMG se debe sobre todo al grupo de edad entre 30 y 59 años, según se observa en la tabla 14. En este grupo de edad la prevalencia de fumadores diarios fue del 23,9 % en los sujetos con PDB y del 31,0 % en los sujetos SAMG. Esta diferencia en la prevalencia fue estadísticamente significativa. En cambio, en el grupo de 60 a 74 años la prevalencia fue muy similar en ambos grupos (10,4 % y 11,8 %, respectivamente). La tabla 14 también muestra que la prevalencia de fumadores de 20 y más cigarrillos al día es más frecuente entre los sujetos SAMG que entre los sujetos con PDB, sin bien la magnitud de esta prevalencia es muy baja y la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

Estas estimaciones del estudio PREDAPS no concuerdan con la evidencia científica previa sobre este tema, en la que se muestra que los sujetos con PDB presentan menor prevalencia de tabaquismo que los sujetos con SAMG. En la interpretación de estos hallazgos hay que tener en cuenta que son datos recogidos en la etapa basal, es decir, se trata del análisis de un corte transversal del estudio. Por ello, una explicación pudiera ser que los sujetos con PDB han abandonado el hábito tabáquico al conocer que presentan un riesgo elevado de desarrollo de DM2. Pero tampoco hay que descartar otras explicaciones. Por ejemplo, entre los varones con PDB el porcentaje de sujetos que nunca han fumado era de 56,5 %, mientras que entre los varones SAMG ese porcentaje era de 45,6 % (datos no mostrados). Es decir, entre los varones con PDB hay mayor porcentaje de sujetos que no han presentado este factor de riesgo a lo largo de su vida

**Tabla 14.** Porcentaje de pacientes fumadores y porcentaje de pacientes que fuman 20 o más cigarrillos al día, según la edad

Sexo y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Fumadores diarios*</b>				
Todos	197	16,6	187	22,3
30 a 59 años**	131	23,9	142	31,0
60 a 74 años	66	10,4	45	11,8
<b>Fumadores diarios de 20 o más cigarrillos</b>				
Todos	19	1,6	20	2,4
30 a 59 años	15	2,7	17	3,7
60 a 74 años	4	0,6	3	0,8

\* p < 0,01; \*\* p < 0,05.

que entre los varones SAMG. Sin duda se trata de un hallazgo que amerita la realización futura de una investigación más detallada.

### Sedentarismo y actividad física

El sedentarismo está considerado por la OMS el cuarto factor de riesgo en relación con la mortalidad mundial (6 % de las muertes registradas en todo el mundo)<sup>74</sup>. Se estima que es la causa principal del 27 % de los casos de DM2. Por otro lado, la actividad física es un determinante clave del gasto energético y, por tanto, fundamental para el equilibrio calórico y el control del peso.

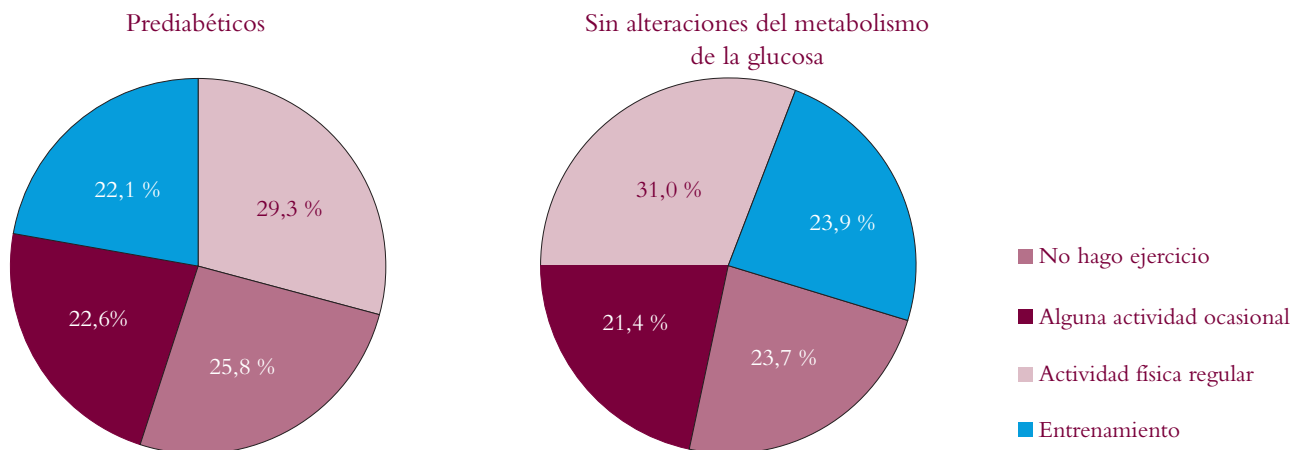
Las recomendaciones de la OMS para la actividad física en adultos de 18 a 64 años son dedicar como mínimo 150 minutos semanales a la práctica de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa, o bien la combinación de ambas<sup>74</sup>. Estas recomendaciones tienen el propósito de mejorar la salud especialmente cardiorrespiratoria y el estado óseo y muscular. Pero es interesante destacar que un estilo de vida activo (pasar pocas horas sentado, una actividad laboral activa, caminar en vez de utilizar el coche, etc.) también parece prevenir la aparición de DM2 en individuos predispuestos<sup>75</sup>, por lo que otros estudios recomiendan incluir no solo un aumento del ejercicio físico, sino también un cambio de hábito hacia un estilo de vida menos sedentario<sup>76</sup>.

En efecto, diversos estudios de intervención sitúan la práctica regular de ejercicio físico, sola o acompañada de una intervención dietética, como un aspecto clave en la prevención de la DM2 en pacientes con PDB. Este dato es conocido desde hace décadas<sup>77</sup> y ha sido y continúa siendo corroborado en sucesivas investigaciones<sup>3,4,78-80</sup>. Asimismo, una reciente revisión sistemática analizó la efectividad de intervenciones no farmacológicas para reducir el riesgo de DM2 en personas con PDB. Los autores revisaron ensayos clínicos cuya intervención podía ser exclusivamente sobre dieta o sobre ejercicio físico, o bien una combinación de ambas. En la mayoría de los estudios analizados (9 en total), la progresión a DM2 en el grupo de intervención era menor. En algunos estudios la reducción alcanzó el 50 %. Los mejores resultados se observaron en los pacientes con mayor adherencia a los cambios propuestos<sup>81</sup>.

Los resultados de la etapa basal del estudio PREDAPS muestran que no existe una diferencia significativa entre el porcentaje de PDB y de sujetos SAMG sedentarios: 25,8 % frente a 23,7 % (figura 11). Cuando se analizan los resultados por grupos de edad, se observa que en el grupo



**Figura 11.** Distribución de pacientes según el ejercicio físico que realizan



de 30 a 59 años la diferencia en ese porcentaje entre las dos cohortes de sujetos es inexistente (tabla 15). Es en el grupo de mayor edad, de 60 a 74 años, donde se observan diferencias: un 23,6 % de los pacientes con PDB frente a un 18,4 % de los pacientes SAMG declararon ser sedentarios (tabla 15).

La tabla 16 muestra la frecuencia de realización de ejercicio físico con arreglo a las recomendaciones de la OMS. Esas recomendaciones eran seguidas por el 55 % de los sujetos con PDB y por el 56,8 % de los sujetos SAMG. De nuevo, en el grupo de 30 a 59 años no existen diferencias entre las dos cohortes de sujetos. En cambio, en el grupo de 60 a 74 años seguían las recomendaciones de la OMS el 59 % de los sujetos con PDB y el 65 % de los pacientes SAMG. El análisis diferenciado por sexo también muestra diferencias mínimas entre las dos cohortes de sujetos, tal y como se observa en la figura 12: 61,5 % frente a 63,4 % en los varones y 48,4 % frente a 51, % en las mujeres. Lo más llamativo es que los porcentajes de sujetos de ambas cohortes que siguen esas recomendaciones son mayores en los varones que en las mujeres.

**Tabla 15.** Porcentaje de pacientes que no realizan ejercicio físico, según la edad

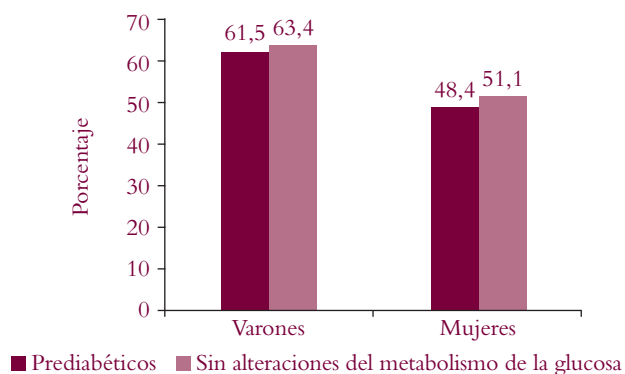
Edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Todos	306	25,8	199	23,7
30 a 59 años	156	28,5	129	28,2
60 a 74 años	150	23,6	70	18,4

**Tabla 16.** Porcentaje de pacientes que siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en cuanto a la realización de ejercicio físico<sup>1</sup>, por edad

Edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Todos	651	55,0	476	56,8
30-59 años	276	50,4	229	50,0
60-74 años	375	59,0	247	65,0

<sup>1</sup> 150 minutos o más de actividad física moderada, o 75 minutos o más de actividad aeróbica vigorosa, o bien la combinación de ambas semanalmente, siempre que las sesiones sean de al menos 10 minutos de duración.

**Figura 12.** Porcentaje de pacientes que siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en cuanto a la realización de ejercicio físico, según el sexo



## Alimentación

El consumo de frutas y verduras se considera beneficioso en la prevención de la enfermedad cardiovascular y el cáncer. Por otro lado, es conocido y ampliamente aceptado que una dieta saludable puede ayudar a las personas a mantener un peso adecuado y a vivir más años sin DM2<sup>3,4,78-80</sup>. Tratando de definir algo más este concepto, se ha identificado un patrón dietético caracterizado por una frecuencia alta de consumo de algunos alimentos como frutas y verduras, cereales integrales, pescado y aves de corral; y una frecuencia baja de consumo de otros tantos como carne roja, alimentos procesados, bebidas azucaradas y alimentos con almidón; dicho patrón sería capaz de retardar la progresión de la DM2<sup>82,83</sup>.

El efecto independiente del consumo de frutas y verduras en la prevención de la DM2 ha sido estudiado en un metaanálisis en el que se recogieron datos de estudios prospectivos de cohortes con registro de la ingesta de frutas, de vegetales o ambos<sup>84</sup>. El resultado mostró que el aumento del consumo de vegetales de hoja verde reduce la incidencia de DM2. Sin embargo, los autores reconocieron que la heterogeneidad de los escasos estudios analizados (solo seis) y otros posibles sesgos restaban confianza a los resultados. Los autores destacaron además que otras investigaciones han comunicado una relación entre el aumento del consumo de frutas y verduras y otros hábitos relacionados con el estilo de vida, como el ejercicio físico.

Otra cuestión que ha sido valorada es la proporción adecuada de nutrientes en la dieta, lo que aún no ha sido suficientemente aclarado ni tan siquiera considerando el tratamiento dietético de la DM2. Una de las ideas sugeridas es la sustitución de la grasa de la dieta por hidratos de carbono. Un metaanálisis en el que se analizaron ensayos clínicos que comparaban dietas bajas en grasa, ricas en hidratos de carbono, y dietas ricas en grasa y bajas en hidratos de carbono<sup>85</sup>, en pacientes con DM2, encontró que con esta última opción empeoraba la resistencia a la insulina y concluyó que no es recomendable sustituir la grasa de la dieta por hidratos de carbono.

Otro aspecto importante de los hábitos alimentarios saludables es el desayuno. Su omisión en la dieta se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, al menos en niños<sup>86</sup>. Sin embargo, aún existe controversia sobre este dato<sup>87</sup>.

Finalmente, además de la investigación sobre el papel de los nutrientes y los alimentos, se ha valorado el tipo de patrón alimentario en el desarrollo de la DM2. La dieta mediterránea es la que indudablemente ha mostrado más beneficios<sup>88,89</sup>.

En cualquier caso, es importante mencionar que la mayoría de los estudios de intervención realizados hasta el momento sobre cambios en el estilo de vida para disminuir la incidencia de DM2 incluyen acciones dirigidas a aumentar la actividad física y a mejorar la dieta, y como objetivo específico disminuir y mantener el peso perdido en individuos obesos. Sin embargo, pocos estudios han analizado en exclusividad el papel de la dieta y, por este motivo, hasta el momento no existen datos suficientes para asegurar que cambios exclusivamente en la dieta conducen a una disminución de la incidencia de la DM2<sup>90</sup>.

Los hallazgos de la etapa basal del estudio PREDAPS muestran ausencia de significación estadística de la diferencia en el porcentaje de sujetos que no desayunan o realizan un desayuno incompleto entre las dos cohortes de sujetos analizados. Según se observa en la tabla 17, un 12,2 % de los pacientes con PDB y un 10,5 % de los SAMG no desayunaban o realizaban un desayuno incompleto. Las diferencias entre las dos cohortes también fueron insignificantes cuando se hizo el análisis separado por sexos: 14,6 % frente a 14,4 % en los varones y 9,8 % frente a 9,1 % en las mujeres.

La tabla 18 muestra que en el consumo de diversos grupos de alimentos no hubo diferencias entre ambas cohortes de pacientes según el consumo diario de verduras, frutas, aceite de oliva, grasas animales y frituras. En cambio, sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el consumo de dulces: un 17,1 % de los pacientes con PDB frente a un 21,4 % de los sujetos SAMG.

En resumen, los resultados encontrados en los hábitos alimentarios, al igual que sucedía con la práctica de actividad física, muestran cifras similares en los dos grupos de pacientes investigados en el estudio PREDAPS.

**Tabla 17.** Porcentaje de sujetos que no desayunan o que realizan un desayuno incompleto<sup>1</sup> según el sexo

Sexo	Sujetos prediabéticos		Sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Ambos sexos	144	12,2	88	10,5
Varones	87	14,6	56	14,4
Mujeres	58	9,8	41	9,1

<sup>1</sup> Desayuno incompleto: desayuna diariamente, pero solo café, leche, chocolate, cacao o yogur.

**Tabla 18.** Porcentaje de pacientes que toman diversos alimentos diariamente

Alimentos consumidos diariamente	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Verduras	673	56,8	469	56,0
Frutas	921	77,8	648	77,3
Dulces***	202	17,1	179	21,4
Aceite de oliva	1.085	91,6	768	91,6
Grasas animales	48	4,1	32	3,8
Frituras	13	1,1	7	0,8

\*\*\* p < 0,05.

### Sobrepeso y obesidad

El incremento de la DM2 y de las alteraciones del metabolismo glucémico está en gran medida ligado al de la obesidad y el sobrepeso<sup>91</sup>, y son consecuencia de la tendencia social a la mayor ingesta calórica y la reducción del gasto energético. La obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y DM2, pero los mecanismos que subyacen en las diferencias interindividuales de la predisposición a la obesidad y a alteraciones en el metabolismo glucémico permanecen poco claros. En la persona con obesidad, las células adiposas liberan ácidos grasos libres no esterificados, hormonas, adipocitocinas y otras sustancias que se encuentran relacionadas con la resistencia a la insulina. En condiciones normales, las células beta del páncreas incrementan la producción de insulina para compensar la resistencia a la insulina y mantener unos niveles normales de glucosa en sangre. En individuos con predisposición genética, las células beta pueden ser disfuncionales y como consecuencia no mantener los niveles requeridos de secreción de insulina, se elevan los niveles de glucosa y eventualmente desarrollan DM2<sup>92,93</sup>.

Un IMC elevado es probablemente el factor de riesgo más importante para desarrollar una DM2, como se observó en el Nurses' Health Study<sup>94</sup>. El riesgo relativo fue 93 veces mayor para aquellas mujeres con IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> respecto a las que tenían un IMC < 22 kg/m<sup>2</sup>. Pero incluso aumentos ligeros en el IMC (de 22 a 22,9 kg/m<sup>2</sup> respecto a < 20 kg/m<sup>2</sup>) multiplicaron por tres el riesgo de DM2. Por otra parte, el aumento de peso en más de 20 kg produjo un incremento del riesgo relativo de 12,3

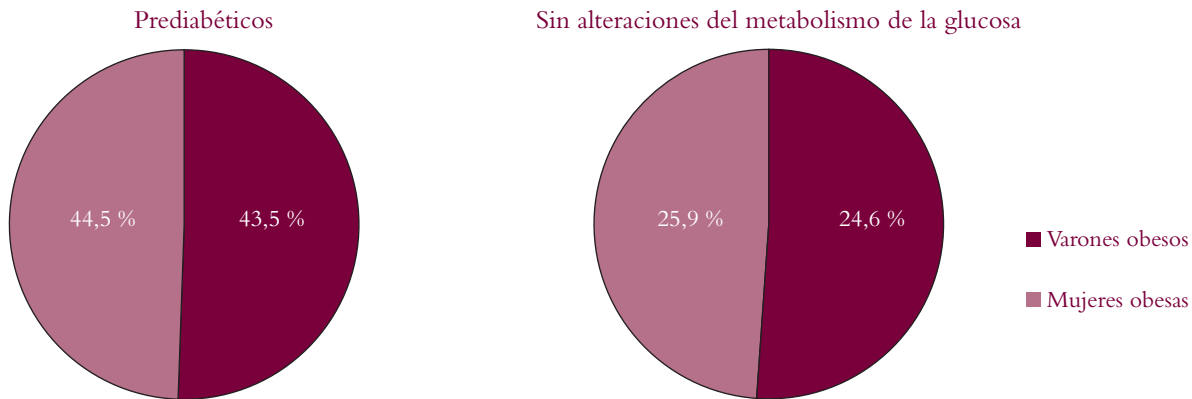
(IC 95 %: 10,9-13,8), mientras que la pérdida de 5-10,9 kg desde los 18 años lo redujo a 0,54 (IC 95 %: 0,40-0,80). Por otro lado, un estudio realizado sobre la influencia de la modificación del peso y la incidencia de DM2 en 8.545 adultos de la cohorte de la National Health and Nutrition Examination Survey seguidos durante 19 años<sup>95</sup> mostró un riesgo atribuible de desarrollar DM2 del 27 % para un incremento  $\geq 5$  kg, sin que los datos difirieran por edad, sexo o raza.

La pérdida de peso contribuye de manera determinante a prevenir o retrasar el desarrollo de la DM2, además de mejorar su control. En el estudio Look AHEAD<sup>96</sup>, realizado en pacientes obesos con DM2, que pretendía una modificación de estilos de vida con un objetivo centrado en la pérdida de peso y con un seguimiento a cuatro años, el grupo de intervención intensiva consiguió una pérdida media de 6,5 kg, lo que redundó en un mejor control de la HbA<sub>1c</sub>, la presión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos. En el Nurses' Health Study, las mujeres que perdieron más de 5 kg durante un período de diez años redujeron su riesgo de DM2 en un 50 %. La pérdida de peso intencional también se asoció a una reducción del riesgo de DM2 en el Cancer Prevention Study, un estudio de cohortes<sup>97</sup> con un millón de participantes y un seguimiento de trece años. En este estudio se observó que la incidencia de DM2 descendía globalmente en un 25 % entre los que habían perdido peso de manera intencionada en ambos sexos. Esta reducción era lineal a medida que la pérdida de peso era mayor, de forma que por cada 9,1 kg de pérdida de peso se redujo la prevalencia de DM2 en un 17 % entre los varones y en un 11 % en el caso de las mujeres.

El incremento del perímetro de la cintura se relaciona con el aumento de la grasa visceral y es un importante predictor independiente en el desarrollo de la DM2, mayor incluso que el índice cintura/cadera y similar al IMC<sup>98</sup>. El riesgo es todavía mayor para aquellos sujetos con IMC y perímetro de cintura altos<sup>99</sup>. El índice cintura/estatura, a partir de un valor de 0,50, es un excelente predictor de DM2 y enfermedad cardiovascular, mejor e independiente del IMC<sup>100</sup>, relación que también ha sido comprobada en población adulta española<sup>101</sup> y en los participantes del estudio PREDIMED (Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet)<sup>102</sup>.

Las intervenciones sobre los hábitos de vida, dieta y ejercicio físico<sup>103</sup> y orientadas a la pérdida de peso han logrado reducir el riesgo de desarrollar DM2 hasta en un 50 % en los grupos de intervención. Cabe destacar que, en uno de estos estudios, la reducción del riesgo se produjo sin lograr una reducción significativa del peso.

**Figura 13.** Porcentaje de pacientes con obesidad general según el sexo

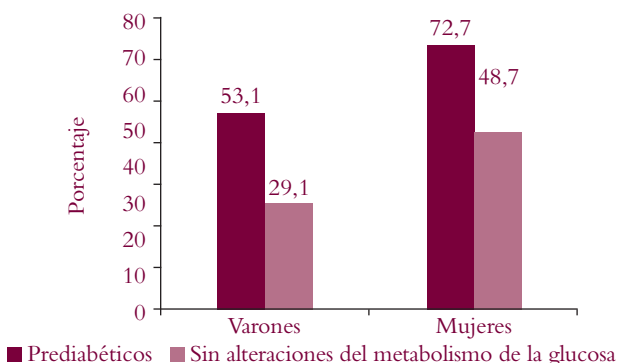


Los hallazgos de la etapa basal del estudio PREDAPS muestran una mayor prevalencia de obesidad (44,0 %) en el grupo de pacientes con PDB respecto al grupo que no presentaba alteración en el metabolismo de la glucosa (25,3 %), tal y como se observa en la figura 13 y en la tabla 19. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y similar en los dos grupos de edad analizados.

La presencia de obesidad abdominal también fue más frecuente en los participantes con PDB que en los SAMG, como se muestra en la figura 14 y en la tabla 19. La diferencia en la prevalencia de obesidad abdominal en las dos cohortes de participantes fue estadísticamente significativa, tanto en los varones como en las mujeres. Llama la atención la mayor prevalencia de obesidad abdominal en el grupo de mayor edad y en el sexo femenino.

Por su parte, el valor medio del IMC y el valor medio de la circunferencia de la cintura según el sexo (tabla 20) fueron superiores en ambos casos entre los participantes con PDB, y la diferencia con respecto al valor en los participantes SAMG fue estadísticamente significativa.

**Figura 14.** Porcentaje de pacientes con obesidad abdominal según el sexo



En resumen, en consonancia con los conocimientos actuales, en el estudio PREDAPS la prevalencia de obesidad, sobrepeso y perímetro de cintura es mayor en el grupo de participantes con PDB. No obstante, se observa que estas alteraciones también se presentan con una alta frecuencia en el grupo de participantes sin PDB. Todo ello indica una elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población, más allá de una relación directa entre el peso y las alteraciones del metabolismo de la glucemia, lo que sugiere que la composición corporal, la distribución de la grasa y la predisposición genética tienen probablemente un importante papel<sup>92,93</sup>.

**Tabla 19.** Porcentaje de pacientes con obesidad general<sup>1</sup> y con obesidad abdominal<sup>2</sup> según la edad

Edad y tipo de obesidad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
<b>Obesidad general*</b>				
Todos	512	44,0	209	25,3
30 a 59 años*	242	45,1	111	24,6
60 a 74 años*	270	43,1	98	26,2
<b>Obesidad abdominal*</b>				
Todos	744	62,8	332	39,6
30 a 59 años*	320	58,4	155	33,8
60 a 74 años*	424	66,7	177	46,6

<sup>1</sup> Obesidad general: índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Obesidad abdominal: la circunferencia de la cintura es  $> 102$  cm en los varones y  $> 88$  cm en las mujeres.

\*  $p < 0,001$  para la comparación de los porcentajes en ambos grupos.

**Tabla 20.** Valor medio del índice de masa corporal y valor medio de la circunferencia de la cintura según el sexo

Tipo de parámetro y sexo	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media	n	Media
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Varones*	595	30,0	388	28,0
Mujeres*	589	30,0	450	27,4
<b>Circunferencia de la cintura (cm)</b>				
Varones*	595	105,8	388	98,0
Mujeres*	589	96,2	450	89,1

\* p < 0,001.

### Hipertensión arterial

Diversos estudios han puesto de manifiesto una mayor frecuencia de HTA en sujetos con PDB que en sujetos SAMG. Por ejemplo, Soriguer et al.<sup>104</sup> encontraron que la prevalencia de HTA era del 34,3 % en las personas SAMG, del 67,8 % en las personas con GBA, del 69,5 % en las personas con ITG y del 77,2 % en las personas con ambas alteraciones (GBA e ITG).

En otro estudio realizado en Yecla (Murcia) por Martínez Candela et al.<sup>105</sup>, se encontró que la HTA afectaba al 70,6 % de los pacientes con DM2 y al 50 % de los sujetos con ITG. Por su parte, los sujetos SAMG tenían una prevalencia de HTA del 25,6 %. Las cifras de PAMS fueron de 142 mmHg en los pacientes con DM2, de 140 mmHg en los sujetos con ITG y de 128 mmHg en los sujetos SAMG. Las diferencias en las cifras de PAMS entre pacientes con DM2 y sujetos con ITG frente a los sujetos SAMG fueron estadísticamente significativas. No se hallaron diferencias significativas en las cifras de PAMD, cuyas magnitudes fueron 85, 81 y 80 mmHg, respectivamente, para los tres grupos citados.

Los resultados de la etapa basal del estudio PREDAPS muestran cifras más altas de presión arterial en los pacientes con PDB que en los pacientes SAMG. Según se observa en la tabla 21, la PAMS fue 134,6 mmHg en los primeros y 128,2 mmHg en los segundos. Por su parte, la PAMD fue 81,1 mmHg y 78,8 mmHg, respectivamente. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas. Asimismo, cuando se estimaron las cifras de presión arterial media por grupos de edad, las diferencias encon-

tradas entre los pacientes con PDB y los pacientes SAMG también fueron estadísticamente significativas en los dos grupos de edad. Es relevante señalar que las cifras encontradas son similares a las obtenidas en el estudio de Yecla<sup>105</sup>, pero superiores a las de otros de estudios realizados fuera de España<sup>106,107</sup>.

En la tabla 22 se muestra la prevalencia de HTA en las dos cohortes de sujetos analizados. Se determinó que un sujeto era hipertenso si sus cifras de PAMS eran superiores o iguales a 140 mmHg o sus cifras de PAMD eran superiores o iguales a 90 mmHg, o estaba en tratamiento

**Tabla 21.** Presión arterial sistólica media y presión arterial diastólica media según la edad

Presión arterial y edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media (mmHg)	n	Media (mmHg)
PAMS*	1.184	134,6	838	128,2
30 a 59 años*	548	131,1	458	124,2
60 a 74 años*	636	137,5	380	132,9
PAMD*	1.184	81,1	838	78,8
30 a 59 años*	548	82,3	458	78,9
60 a 74 años*	636	80,0	380	78,5

\* p < 0,001.  
PAMD: presión arterial diastólica media; PAMS: presión arterial sistólica media.

**Tabla 22.** Porcentaje de pacientes con hipertensión arterial<sup>1</sup> según la edad

Edad	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	%	n	%
Ambos sexos*	855	72,2	437	52,1
30 a 59 años*	346	63,1	176	38,4
60 a 74 años*	509	80,0	261	68,7

<sup>1</sup> Se ha definido hipertensión arterial como presión arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg, presión arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg, en tratamiento con fármacos antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

\* p < 0,001.

con algún fármaco antihipertensivo, o en su historia clínica estaba recogido el diagnóstico de HTA. El porcentaje de pacientes con PDB con HTA era del 72,2 %, mientras que en los pacientes SAMG esa cifra era del 52,1 %. Esa diferencia fue estadísticamente significativa. Además, se ha de destacar la elevada prevalencia de HTA en los sujetos SAMG, superior a la observada en el estudio de Soriguer et al.<sup>104</sup>. Otro hecho relevante que muestra esa tabla es la elevada prevalencia de HTA en los pacientes con PDB de 60 a 74 años (80 %).

### Dislipemia

Existe una escasa bibliografía y de poca validez sobre el tema específico de la dislipemia en los estadios prediabéticos. Suele hacer referencia a la bien estudiada dislipemia en la DM2 y, en todo caso, la aproximación más cercana se refiere a la dislipemia en el síndrome metabólico, casi siempre acompañante en la DM2. No existen guías de práctica clínica que indiquen de una manera unívoca la mejor opción de manejo, aunque sí algunos documentos de consenso<sup>108,109</sup>.

Aunque los estadios prediabéticos también se asocian a un incremento discreto de la morbimortalidad cardiovascular, no son considerados, en buena lógica, tributarios de prevención secundaria y los objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular son los propuestos para la población general de riesgo similar. La mayor parte de los estudios que han evaluado la asociación entre síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular han encontrado un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de desarrollar complicaciones que en los individuos sin este síndrome<sup>110</sup>. Esta proporción puede variar ligeramente según la definición de síndrome metabólico que se considere<sup>111</sup>. De ahí el interés por el estudio de la dislipemia en ese estadio clínico.

Las principales características de la dislipemia diabética, asumiendo que la situación es similar en la PDB, son las siguientes: colesterol LDL normal o aumentado, aumento de partículas LDL densas y pequeñas, aumento de apo B, aumento del cociente LDL/HDL, oxidación de partículas LDL, aumento de ácidos grasos libres, aumento de remanentes posprandiales, aumento de triglicéridos, colesterol HDL disminuido, partículas HDL pequeñas.

Los resultados obtenidos en este primer corte del estudio PREDAPS, y que se muestran en la tabla 23 y en la figura 15, son congruentes con lo ya conocido. Cualitativamente presentan las características descritas en la dislipe-

**Tabla 23.** Valor medio del colesterol LDL, HDL, triglicéridos, colesterol total e índice de aterogenicidad<sup>1</sup>

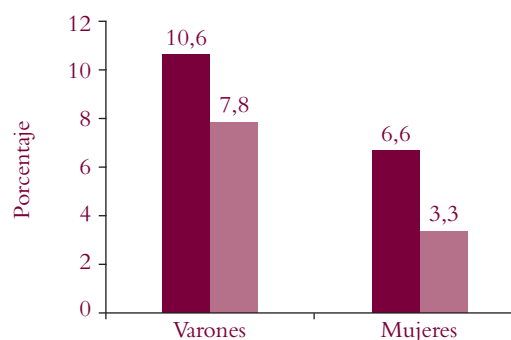
Tipo de determinación analítica	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media	n	Media
LDL (mg/dl)	1.173	128,5	835	129,1
HDL (mg/dl)*	1.172	54,5	834	58,7
Triglicéridos (mg/dl)*	1.184	133,1	836	118,4
Colesterol (mg/dl)	1.184	209,6	838	210,7
Índice de aterogenicidad*	1.172	2,79	832	2,28

<sup>1</sup> Índice de aterogenicidad calculado como triglicéridos/HDL; se considera alto si es  $\geq 5,5$  en varones y  $\geq 5,0$  en mujeres.

\*  $p < 0,001$ .

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

**Figura 15.** Porcentaje de pacientes con alto índice de aterogenicidad según el sexo



■ Prediabéticos ■ Sin alteraciones del metabolismo de la glucosa

mia de los síndromes asociados a la resistencia a la insulina. Sorprende en cualquier caso la ausencia de diferencia estadísticamente significativa en las cifras de colesterolemia entre sujetos con PDB y sujetos SAMG. Sin embargo, el IA, que valora la relación de triglicéridos y colesterol HDL, es claramente superior en la población con PDB, tanto en los varones como en las mujeres.

Es preciso esperar a confirmar si esas diferencias se traducen a lo largo del tiempo en una diferencia en el riesgo de eventos cardiovasculares o en la incidencia de DM2, como se ha observado que sucede en otros estudios similares<sup>2,112-114</sup>.

## Parámetros analíticos

Desde 2010, la ADA y la OMS reconocen un grupo intermedio de individuos, cuyos valores de glucemia no reúnen criterios diagnósticos de DM2, independientemente del test utilizado para ello, pero que son demasiado altos para considerarlos normales. Estos estados intermedios, definidos como GBA (GPA entre 100-125 mg/dl), ITG (glucemia 2 horas tras sobrecarga oral con 75 g glucosa entre 140-199 mg/dl) y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7-6,4 %, se caracterizan por su mayor riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular, además de su asociación con obesidad (sobre todo abdominal), HTA y dislipemia. Los individuos con estos estados intermedios presentan valores de glucemia y HbA<sub>1c</sub> significativamente más altos que los individuos considerados SAMG<sup>115</sup>.

Por otro lado, se han relacionado diversos parámetros bioquímicos con el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Entre estos parámetros se encuentran el ácido úrico, el hierro, la ferritina, las transaminasas, la microalbuminuria y las alteraciones del FG renal.

La asociación del ácido úrico con la DM2 no ha sido claramente establecida. Mientras que algunos estudios informan de una relación positiva entre valores altos de ácido úrico y desarrollo de DM2, otros no describen ninguna asociación, y otros encuentran una relación inversa. Así, por ejemplo, una revisión sistemática que valoró dicha asociación determinaba que el ácido úrico sérico se asociaba positivamente con el desarrollo de DM2 y establecía que cada mg/dl de aumento en el valor del ácido úrico conllevaba un 17 % de aumento en el riesgo de DM2<sup>116</sup>. Posteriormente otros autores encontraron la misma asociación en dos cohortes diferentes del Framingham Heart Study, la original y la constituida por los descendientes<sup>117</sup>. En España también se observó esa relación en el estudio Pizarra<sup>118</sup>. La asociación del ácido úrico con la PDB basada en GBA se ha encontrado en poblaciones alemana<sup>119</sup> y japonesa<sup>11</sup>. En cambio, otros autores encontraron que los valores más altos de ácido úrico se asociaban de manera inversa con el desarrollo de DM2 en una muestra representativa de la población americana de la National Health and Nutrition Examination Survey III<sup>120</sup>. Esta relación inversa se justificó por la menor reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal renal por la glucosuria secundaria a hiperglucemia.

En cuanto a la ferritina, marcador biológico de los depósitos de hierro del organismo, varias revisiones sistemáticas han asociado niveles elevados de esta con un aumento del riesgo de DM2<sup>121,122</sup>. Asimismo, se ha en-

contrado una asociación independiente entre valores altos de ferritina con PDB (definida como una glucemia basal entre 100-125 mg/dl o un valor de HbA<sub>1c</sub> entre 5,7-6,4 %), después de ajustar por factores de confusión metabólicos, inflamatorios y enzimas hepáticas, en una muestra representativa de la población americana, participante en la National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002<sup>123</sup>.

Las concentraciones de las enzimas hepáticas GGT y ALT se encuentran inversamente relacionadas con la sensibilidad a la insulina y positivamente relacionadas con la resistencia a la insulina, tanto hepática como sistémica, y con una mayor secreción de insulina<sup>124</sup>. Todos ellos son mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el desarrollo de la DM2. Kim et al.<sup>125</sup> han comprobado la asociación de ambas enzimas con la DM2 y la resistencia a la insulina independientemente de su papel como marcadores de esteatosis o disfunción hepática. También se ha establecido la relación de ambas enzimas con la DM2 y con la GBA, después de ajustar por otras variables clínicas, bioquímicas y esteatosis hepática<sup>126,127</sup>. En cambio, no se ha encontrado una relación clara de la enzima aspartato aminotransferasa (AST o GOT) con la DM2 o con la PDB.

Finalmente, aunque la DM2 es la principal causa de insuficiencia renal terminal, la asociación de la PDB con el desarrollo de insuficiencia renal crónica no se ha establecido. Se valoró esta posibilidad durante el seguimiento longitudinal de la cohorte del Framingham Heart Study, pero no se encontró relación entre la PDB y la enfermedad renal crónica (definida como FG < 59 ml/m/1,73 m<sup>2</sup> con base en la del MDRD, después de ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular<sup>128</sup>). En cambio, otro estudio encontró asociación de la PDB (definida por GBA) con un aumento significativo de la enfermedad renal crónica (FG < 59 ml/m/1,73 m<sup>2</sup> según ecuación MDRD o albuminuria mayor de 30 mg/dl), respecto a los individuos SAMG<sup>129</sup>. Por ello, los autores del estudio recomiendan que el cribado de la enfermedad renal crónica, aconsejado en la DM2, se amplíe a la PDB<sup>129</sup>.

Se ha señalado que la hiperfiltración glomerular, etapa temprana y reversible de daño renal, está asociada con la diabetes tipo 1 y con la DM2 dependiente de insulina, pero se desconoce su relación con las etapas iniciales de hiperglucemia. Okada et al.<sup>130</sup> valoraron la asociación de la hiperfiltración glomerular con cuatro estadios progresivos de la PDB, donde la glucemia plasmática basal y la HbA<sub>1c</sub> mostraron una asociación similar con la hiperfiltración. Por ello, cualquiera de ellas podría ser utilizada para identificar a los sujetos que tienen un riesgo elevado

de nefropatía. Y, de la misma forma, este hallazgo justificaría la monitorización de la función renal en individuos con PDB, a fin de poder evitar su progresión a nefropatía establecida.

Por lo que se refiere al cociente albúmina-creatinina, su cálculo en una muestra aislada de orina ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de albúmina como parámetro de la función renal. Este cociente se asocia a factores de riesgo cardiometabólicos, resistencia a la insulina y predicción de DM2. La asociación del cociente albúmina-creatinina, por debajo del rango de microalbuminuria, con DM2 también se ha establecido en los participantes con PDB del Diabetes Prevention Program, pero no se mantuvo su relación independiente después de ajustar por edad, sexo, raza, IMC, perímetro abdominal, cifras de presión arterial, creatinina y toma de fármacos IECA o calcioantagonistas<sup>131</sup>.

Como era de esperar, los hallazgos de la etapa basal del estudio PREDAPS relativos a la glucemia plasmática y la HbA<sub>1c</sub> ofrecen unos valores significativamente mayores en la cohorte de sujetos con PDB que en la cohorte de sujetos SAMG (tabla 24).

En la tabla 24 también se observa que los participantes con PDB presentan significativamente mayores valores de ácido úrico, GGT y ALT, de modo que se reproducen los resultados observados en las cohortes japonesa<sup>11</sup>, alemana<sup>127</sup> y de adultos americanos<sup>123</sup>. No se apreciaron diferencias significativas en los valores de AST entre ambas cohortes.

Los valores de ferritina son significativamente más elevados en los sujetos con prediabetes, lo que concuerda con los resultados de diferentes estudios. En cambio, no se observaron diferencias significativas en los valores de hierro entre los dos grupos (tabla 24). En uno de los estudios mencionados, en varones americanos se observó una asociación entre la deficiencia de hierro y valores elevados de HbA<sub>1c</sub><sup>132</sup>. Por otro lado, en el estudio mencionado en la cohorte japonesa<sup>11</sup>, se observó una disminución en los valores de hemoglobina en los sujetos con PDB diagnosticados solo mediante la HbA<sub>1c</sub>. En los varones americanos de la National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006 también se observó una asociación entre la deficiencia de hierro y valores elevados de HbA<sub>1c</sub><sup>132</sup> y en la cohorte japonesa<sup>11</sup> se asoció una disminución en los valores de hemoglobina de los sujetos con PDB diagnosticados solo mediante la HbA<sub>1c</sub>.

Finalmente, en la tabla 25 se muestran los valores de los parámetros analíticos relacionados con la función renal. No

**Tabla 24.** Valores analíticos medios en prediabéticos y sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucemia

Determinación analítica	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media	n	Media
Glucemia (mg/dl)*	1.184	105,3	838	87,1
HbA <sub>1c</sub> (%)*	1.184	5,8	838	5,3
Ácido úrico*	1.169	5,6	820	5,0
GGT*	1.142	35,4	813	28,9
ALT*	1.171	27,5	834	23,1
AST	1.145	23,9	810	24,7
Hierro	706	87,3	555	88,7
Ferritina*	688	146,9	530	119,0
Hemoglobina	1.179	14,5	837	14,3

\* p < 0,001.  
 ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa;  
 GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

**Tabla 25.** Valores medios de parámetros analíticos relacionados con la función renal

Determinación analítica	Pacientes con prediabetes		Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	
	n	Media	n	Media
Creatinina (mg/dl)	1.178	0,9	838	0,9
MDRD ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1.184	90,9	838	90,8
C-G ml/g	1.184	102,9	837	102,4
Albuminuria (mg/l)	557	3,6	376	3,9
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	811	12,4	535	9,4

C-G: Cockcroft-Gault; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

se apreciaron diferencias significativas en los valores de creatinina, estimación del FG y cociente albúmina/creatinina entre ambas cohortes, al igual que sucedía en algunas de las poblaciones citadas con anterioridad.



## AGRADECIMIENTOS

A Novartis y Sanofi, por su ayuda para la elaboración de la plataforma telemática de recogida de datos, para la celebración de las reuniones de los investigadores y para la monitorización y análisis de la información recogida en la etapa basal.

## \*LOS OTROS MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO PREDAPS SON:

Margarita Alonso (CS La Eria, Asturias), Beatriz Álvarez (CS Andrés Mellado, Madrid), Fernando Álvarez (CS La Calzada 2, Asturias), J. Carlos Álvarez (CS Eras de Renueva, León), J. Joaquín Antón (CS Murcia-Centro, Murcia), Oriol Armengol (EAP Poblenou, Barcelona), Luis Ávila (Consultorio Almachar, Málaga), Carmen Babace (CS Rodrigo Paterna, La Rioja), Lourdes Barutell (CS Andrés Mellado, Madrid), w.M.<sup>a</sup> Jesús Bedoya (CS Hereza Leganés, Madrid), Belén Benito (EAP Raval Sud, Barcelona), Marti Birules (EAP Poble Nou, Barcelona), Concepción Blanco (CS Sada, A Coruña), M.<sup>a</sup> Isabel Bobé (EAP La Mina, Barcelona), Carmen Boente (CS Porriño, Pontevedra), Antonia Borrás (CS Canal Salat, Islas Baleares), Remei Bosch (EAP Girona 2, Girona), M.<sup>a</sup> Jesús Brito (CS La Matanza, Islas Baleares), Pilar Buil (EAP Azpilagaña, Navarra), J. José Cabré (EAP Reus-1, Tarragona), Francisco Carbonell (CS Mislata, Valencia), Francisco Carrañana (CS San Roque de Badajoz, Badajoz), Ana Casorrán (CS Fuente de San Luis, Valencia), Rafael Colas (CS Sautoña, Cantabria), Blanca Cordero (CS Sta. M.<sup>a</sup> de Benquerencia, Toledo), Xavier Cos (EAP Sant Martí de Provençals, Barcelona), Gabriel Cuatrecasas (CAP de Sarrià, Barcelona), Cristina de Castro (CS Sta. M.<sup>a</sup> de Benquerencia, Toledo), Manuel de la Flor (CS Ntra. Sra. de Gracia, Sevilla), Carlos de la Sen (Consultorio San Gabriel, Alicante), Rosa Mar de Miguel (EAP Pubillas Casas, Barcelona), A María de Santiago (Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria, Guadalajara), Mercedes del Castillo (CS Andrés Mellado, Madrid), David Domínguez (CS General Fanjul, Madrid), Carmen Durán (CS Lavadores Vigo, Pontevedra), Manuel Ferreiro (CS Huerta del Rey, Sevilla), Javier Gamarra (CS Medina del Campo Rural, Valladolid), Francisco García (CS Don Benito Este, Badajoz), Luis García-Giralda (CS Murcia Centro, Murcia), M.<sup>a</sup> Teresa Gijón (CS Los Yébenes, Madrid), Ángel Gómez (CS Lasarte, Guipúzcoa), María del Carmen Gómez (CS Vélez Norte, Málaga), J. Carles González (EAP Girona 3, Girona), María González (CS Alcantarilla Sangonera, Murcia), Esteban Granero (CS Vistalegre Murcia, Murcia), Ángela Trinidad Gutiérrez (CS El Calero, Las Palmas), Félix Gutiérrez (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), Luisa Gutiérrez (CS Beraun, Guipúzcoa), M. Ángel Gutiérrez (CS Ávila Suroeste, Ávila), Ana María Hernández (CS El Calero,

Las Palmas), Mercedes Ibáñez (CS Vandel, Madrid), Rosario Iglesias (CS Laín Entralgo, Madrid), Dimas Igual (CAP Manuel Encinas de Cáceres, Cáceres), Ángeles Jurado (CS Salvador Caballero, Granada), Rafael Llanes (CS Villanueva de la Cañada, Madrid), Flora López (EAP Martorell, Barcelona), Regina López (EAP El Carmel, Barcelona), Riánsares López (CS Artilleros, Madrid), Ángela Lorenzo (CS Ángela Uriarte, Madrid), Carmen Losada (UGC Adoratrices, Huelva), Ramón Macía (CS Roces Montevil, Asturias), Fernando Malo (CS Ares, A Coruña), José Mancera (CS Ciudad Jardín, Málaga), M.<sup>a</sup> José Mansilla (CS Martín de Vargas, Madrid), M.<sup>a</sup> Teresa Marín (CS General Ricardos, Madrid), José Luis Martín (CS Salvador Caballero, Granada), F. Javier Martínez (CS Federica Monseny, Madrid), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), M.<sup>a</sup> del Carmen Martínez (EAP Raval Sud, Barcelona), Rosario Martínez (CS Oñati, Guipúzcoa), Anna Massana (EAP Raval Sud, Barcelona), Manel Mata (EAP La Mina, Barcelona), M.<sup>a</sup> Soledad Mayayo (CS Martín de Vargas, Madrid), José Javier Mediavilla (CS Burgos Rural, Burgos), Luis Mendo (CS Cadreita, Navarra), Alicia Monzón (CS Vecindario, Las Palmas), Ana Moreno (CAP San Roque, Badajoz), Xavier Mundet (EAP Carmel, Barcelona), Teresa Mur (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Emma Navarro (CS Añaza, Santa Cruz de Tenerife), Jorge Navarro (CS Salvador Pau, Valencia), Pedro Nogales (CS Águilas, Madrid), J. Carlos Obaya (CS Chopera I, Madrid), Cristina Oria (CS Aizarnazabal-Getaria, Guipúzcoa), Francisco Javier Ortega (CS Campos-Lampreana, Zamora), Francisca Paniagua (CS Ciudad Jardín, Málaga), José Luis Pardo (CS Orihuela I, Alicante), Francisco Carlos Pérez (CS Martín de Vargas, Madrid), Pedro Pablo Pérez (CS Mallen, Sevilla), Raquel Plana (CS Pontearreas, Pontevedra), Nuria Porta (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Santiago Poveda (CS Jumilla, Murcia), Luis Prieto (CAP La Mejostilla de Cáceres, Cáceres), Ramón Pujol (EAP Tremp, Lleida), Sol Reixa (CS Arrabal Zaragoza, Zaragoza), Jazmín Ripoll (CS Fuente de San Luis, Valencia), Antonio Rodríguez (EAP Inglés, Girona), J. José Rodríguez (CS Villaviciosa de Odón, Madrid), M.<sup>a</sup> Ángeles Rollán (CS Los Yébenes, Madrid), María Teresa Rollán (CS Hereza, Madrid), Laura Romera (EAP Raval Nord, Barcelona), Pilar Roura (EAP Badia del Vallès, Barcelona), J. José Félix Rubio (CS Lasarte, Guipúzcoa), Antonio Ruiz (CS Pinto, Madrid), Irene Ruiz (EAP La Torrassa, Barcelona), Manuel Antonio Ruiz (CS Agost, Alicante), Isabel Sáenz (CS Espronceda, Madrid), Julio Sagredo (CS Los Rosales, Madrid), Alejandro Salanova (CS Fuente de San Luis, Valencia), L. Gabriel Sánchez (CS Carballeda, Zamora), Manuel Sánchez (CS Vistalegre Murcia, Murcia), Gloria Sanz (CS San José Centro, Zaragoza), Dulce Suárez (CS El Calero Telde, Las Palmas), Eduard Tarragó (EAP Bellvitge, Barcelona), Jesús Torrecilla (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), José Luis Torres (CS Rodrigo Paterna, La Rioja), Mercè Villaro (EAP Terrassa Sud, Barcelona).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
2. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population. *Med Clin* 2007;129:352-5.
3. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
4. 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.
5. Chiasson J, Josse R, Gomis G, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
6. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;114:1551-62.
7. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, 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;368:1096-105.
8. WHO, International Diabetes Foundation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
10. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al. Estudio de cohortes en Atención Primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS). *Fundamentos y Metodología. Rev Esp Salud Pública* 2013;87:121-35.
11. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5,7-6,4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55.
12. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: WHO; 2000.
13. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, de los Santos I, Chaso M, Fernández E. Trends in principal cancer risk factors in Spain. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 3:i337-42.
14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra; 2012.
15. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;5:135-75.
16. World Health Organization. Report of a WHO Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, WHO Technical Report Series 894; 2000.
17. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002;20:2157-64.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001;285:2486-97.
20. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;33:2190-5.
21. Zhang YH, Ma WJ, Thomas GN, Xu YJ, Lao XQ, Xu XJ, et al. Diabetes and pre-diabetes as determined by glycated haemoglobin A1c and glucose levels in a developing southern Chinese population. *PLoS One* 2012;7:e37260.
22. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin* 2000;115:534-9.
23. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in Northern Spain. The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
24. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38:126-33.
25. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
26. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, et al. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canarian Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2006;23:148-55.

27. De Pablos-Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P; Guía Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population – comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guía Study. Diabetic Medicine* 2001;18:235-41.
28. Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin North Am* 2011;95:309-25.
29. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(7):635-43.
30. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:699-705.
31. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7.
32. Einarson TR, Machado M, Henk Hemels ME. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(11):2155-63.
33. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
34. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
35. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 2004;44:792-8.
36. Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stöckl D, Meisinger C, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012;35:1891-3.
37. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 Suppl 1:S52-7.
38. Wong TY, Barr EL, Tapp RJ, Harper CA, Taylor HR, Zimmet PZ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1157-9.
39. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137-44.
40. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
41. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk: Results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2012 Dec 10. [Epub ahead of print]
42. Roumain J, Charles MA, de Courten MP, Hanson RL, Brodie TD, Pettitt DJ, et al. The relationship of menstrual irregularity to type 2 diabetes in Pima Indian women. *Diabetes Care* 1998;21:346-9.
43. Deleskog A, Hilding A, Ostenson CG. Oral contraceptive use and abnormal glucose regulation in Swedish middle aged women. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:288-92.
44. Ledoux F, Genest J, Nowaczynski W, Kuchel O, Lebel M. Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1975;112:943-7.
45. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1199-205.
46. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP Jr, et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetes* 2007;56:2990-6.
47. Gunderson EP, Jacobs DR, Chiang V, Lewis CE, Tsai A, Quesenberry CP Jr, et al. Childbearing is associated with higher incidence of the metabolic syndrome among women of reproductive age controlling for measurements before pregnancy: the CARDIA study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:177.e1-9.
48. Collins VR, Dowse GK, Zimmet PZ. Evidence against association between parity and NIDDM from five population groups. *Diabetes Care* 1991;14:975-81.
49. Kharazmi E, Lukanova A, Teucher B, Groß ML, Kaaks R. Does pregnancy or pregnancy loss increase later maternal risk of diabetes? *Eur J Epidemiol* 2012;27:357-66.
50. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
51. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
52. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al.; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
53. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt R, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in

- 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544-8.
54. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201.
  55. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes of 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;27:155-61.
  56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
  57. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
  58. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
  59. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-32.
  60. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719-25.
  61. Beulens J, Van der Schouw Y, Bergmann M, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size. The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 2012;272:358-70.
  62. Joosten MM, Grobbee DE, van der A DL, Verschuren WM, Hendriks HF, Beulens JW. Combined effect of alcohol consumption and lifestyle behaviors on risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1777-83.
  63. Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med* 2011;29:441-52.
  64. Bonnet F, Disse E, Laville M, Mari A, Hojlund K, Anderwald CH, et al. Moderate alcohol consumption is associated with improved insulin sensitivity, reduced basal insulin secretion rate and lower fasting glucagon concentration in healthy women. *Diabetologia* 2012;55:3228-37.
  65. Liu C, Yu Z, Li H, Wang J, Sun L, Qi Q, et al. Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese. *BMC Public Health* 2010;10:713-22.
  66. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. Alcohol consumption and risk for development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003;26:48-54.
  67. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
  68. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332(7549):1064-9.
  69. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538-42.
  70. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87:801-9.
  71. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10-7.
  72. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Heavy smoking raises risk for type 2 diabetes mellitus in obese men; but, light smoking reduces the risk in lean men: a follow-up study in Japan. *Ann Epidemiol* 2008;18:113-8.
  73. Park CH, Ga H, Leem JH, Kwak SM, Kim HC, Choi JH. The effect of smoking status upon occurrence of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in Korean men. *J Prev Med Public Health* 2008;41:249-54.
  74. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra; 2004. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/index.html>.
  75. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al., for the Finnish diabetes prevention study group. Physical activity in the prevention of diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158-65.
  76. Tudor-Locke C, Schuna JM. Steps to preventing type 2 diabetes: exercise, walk more, or sit less? *Frontiers in endocrinology* 2012;3:142-9.
  77. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, 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;20:537-44.

78. 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;371:1783-9.
79. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al; 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.
80. Lindström J, Peltonen M, Erikson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284-93.
81. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16:1-236, iii-iv.
82. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:471-6.
83. Heidemann C, Hoffmann K, Spranger J, Klipstein-Grobusch K, Möhlig M, Pfeiffer AF, et al.; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Potsdam Study Cohort. A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)--Potsdam Study cohort. *Diabetologia* 2005;48:1126-34.
84. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4229.
85. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:959-65.
86. Schlundt DG, Hill JO, Sbrocco T, Pope-Cordle J, Sharp T. The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1992;55:645-51.
87. Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013;368:446-54.
88. Esposito K, Majorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:97-102.
89. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, D'Elia G, Corella D, et al.; for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013 Feb 25. [Epub ahead of print]
90. Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:B32-48.
91. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Härkänen T, Virtala E, Marniemi J, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010;25:115-24.
92. Khaodhiar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. *Curr Diab Rep* 2009;9:348-54.
93. Müller MJ, Lagerpusch J, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 2013;13(Suppl 2):6-13.
94. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
95. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-22.
96. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
97. Will JC, Williamson DF, Ford ES. Intentional Weight Loss and 13-Year Diabetes Incidence in Overweight Adults. *Am J Public Health* 2002;92(8):1245-8.
98. Wong TY, Barr EL, Tapp RJ, Harper CA, Taylor HR, Zimmet PZ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:1157-9.
99. Rana JS, Li TY, Manson JE, Hu FB. Adiposity compared with physical inactivity and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2007;30:53-8.
100. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247-69.
101. Rodríguez-Pérez MC, Cabrera de León A, Aguirre-Jaime A. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin(Barc)* 2010;134(9):386-91.
102. Guasch-Ferré M, Bulló M, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Covas MI, et al. Waist-to-height ratio and cardiovascular risk factors in elderly individuals at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7:e43275.
103. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, 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.

104. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
105. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Analysis of disturbances in carbohydrate metabolism in the adult population of Yecla (Murcia, Spain). *Aten Primaria* 2004;34:345-52.
106. Blake D, Meigs J, Muller D, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53:2095-100.
107. Pankow J, Kwan D, Duncan B, Schimdt M, Couper DJ, Golden S, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:325-31.
108. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
109. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR; Australian Diabetes Society; Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *Med J Aust* 2007;186:461-65.
110. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90.
111. Povel CM, Beulens JW, van der Schouw YT, Dollé ME, Spijkerman AM, Verschuren WM, et al. Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2013;36:362-8.
112. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-7.
113. Laukkanen JA, Mäkikallio TH, Ronkainen K, Karppi J, Kurl S. Impaired Fasting Plasma Glucose and Type 2 Diabetes Are Related to the Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death and All-Cause Mortality. *Diabetes Care* 2012 Dec 17. [Epub ahead of print]
114. León Latre M, Andrés EM, Cordero A, Pascual I, Vispe C, Laclaustra M, et al. Relación entre el síndrome metabólico y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1469-72.
115. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11-66.
116. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1737-42.
117. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med* 2010;123:957-61.
118. Cardona F, Rojo-Martínez G, de la Cruz Almaraz M, Soriguer F, García-Fuentes E, Tinahones FJ. El ácido úrico es un predictor de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general. *Endocrinol Nutr* 2009;56:66-70.
119. Meisinger C, Döring A, Stöckl D, et al. Uric acid is more strongly associated with impaired glucose regulation in women than in men from the general population: the KORA F4-Study. *PLoS ONE* 2012;7(5):e37180.
120. Bandaru P, Shankar A. Association between serum uric acid levels and diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2011;2011:604715.
121. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:119.
122. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Feb 4. [Epub ahead of print]
123. Cheung CL, Cheung TT, Lam KS, Cheung BM. High ferritin and low transferrin saturation are associated with prediabetes among a national representative sample of U.S. adults. *Clin Nutr* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.024>
124. Bonnet F, Pierre-Henri D, Gastaldelli A, Laville M, Anderwald CH, Konrad T, et al.; for the RISC Study Group. Liver enzymes are associated with hepatic insulin resistance, insulin secretion, and glucagon concentration in healthy men and women. *Diabetes* 2011;60:1660-7.
125. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Association of serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and alanine aminotransferase activities with risk of type 2 diabetes mellitus independent of fatty liver. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:64-9.
126. Kim DJ, Noh JH, Cho NH, Lee BW, Choi YH, Jung JH, et al. Serum gamma-glutamyltransferase within its normal concentration range is related to the presence of diabetes and cardiovascular risk factors. *Diabet Med* 2005;22:1134-40.
127. Rückert I-M, Heier M, Rathmann W, Baumeister SE, Döring A, Meisinger C. Association between markers of fatty liver disease and impaired glucose regulation in men and women from the general population: The KORA-F4-Study. *PLoS ONE* 2011;6(8):e22932.
128. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:2436-40.

129. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER 3rd, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673-82.
130. Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Yin G, et al. Renal hyperfiltration in prediabetes confirmed by fasting plasma glucose and hemoglobin A1c. *Ren Fail* 2012;34:1084-90.
131. Friedman AN, Marrero D, Ma Y, Ackermann R, Narayan KM, Barrett-Connor E, et al. Value of urinary albumin-to-creatinine ratio as a predictor of type 2 diabetes in prediabetic individuals. *Diabetes Care* 2008;31:2344-8.
132. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:780-5.