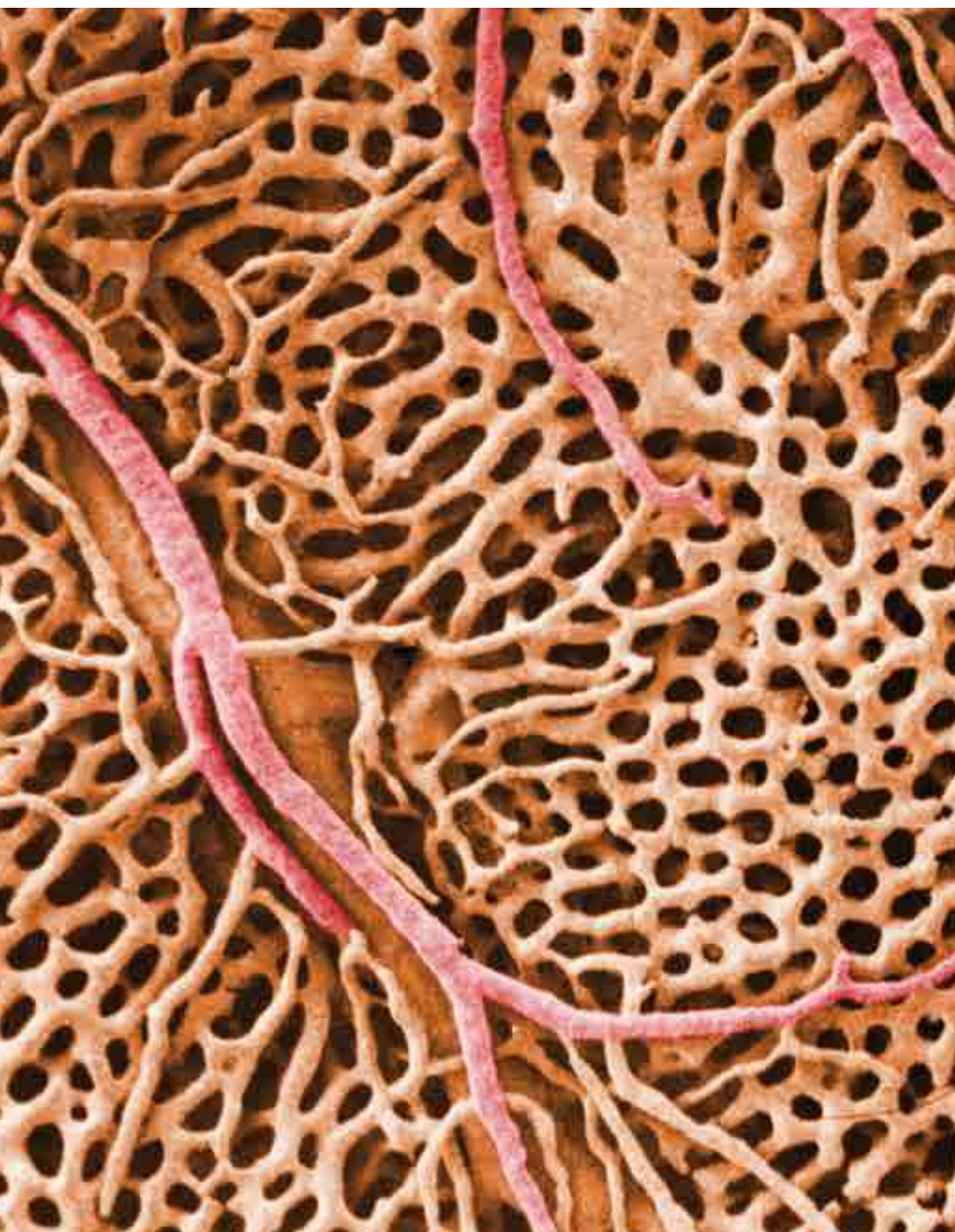


# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 06 - Número 02 - 2015  
Periodicidad trimestral



**01** Editorial. Guías de práctica clínica: una visión crítica

**José Manuel Millaruelo Trillo**

Página 50

**02** Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico

**Llorenç Caballería Rovira**

Página 57

**03** Diabetes mellitus en los dispositivos móviles

**Belén Benito Badorrey**

Página 63

**04** Riesgo de fractura osteoporótica en una paciente con diabetes mellitus tipo 2; a propósito de un caso

**Daniel Martínez-Laguna**

Página 68

**05** Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

**Carolina Giráldez-García, Luis Ávila, Francisco Carramiñana, José Luis Torres, María Jesús Bedoya, José Mancera, Francisco Javier Martínez, Ramón Macía, Luisa Gutiérrez, Miguel Ángel Gutiérrez, María José Mansilla, Jesús Torrecilla, Rosario Serrano, Francisco Javier García-Soidán, Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS**

Página 71

# Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



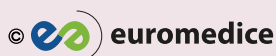
**Director:**  
Pedro Muñoz Cacho

**Secretario de redacción:**  
Josep Franch Nadal

**Comité editorial:**  
Sara Artola Menéndez  
Javier Díez Espino  
Francisco Javier García Soidán

**Asesores:**  
Patxi Ezcurra Loiola  
José Luis Martín Manzano  
Manel Mata Cases  
Javier Mediavilla Bravo  
Jorge Navarro Pérez  
Mateu Seguí Díaz  
Rosario Serrano Martín

**Web redGDPS:**  
[www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª  
08917 Badalona  
[euromedice@euromedice.net](mailto:euromedice@euromedice.net)  
[www.euromedice.net](http://www.euromedice.net)

Depósito legal: B-15336-2010  
ISSN: 2013-7923

© Copyright 2015: De los autores.

© Copyright de la edición 2015: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.  
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la portada se muestra la red de sinusoides hepáticos y vasos sanguíneos. El hígado es uno de los órganos que forma parte del octeto ominoso de la DM. Especialmente importante es el papel de la esteatosis hepática en los pacientes con DM2.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail [redaccion@redgedaps.org](mailto:redaccion@redgedaps.org).

## SUMARIO:

### EDITORIAL

**Guías de práctica clínica: una visión crítica** 50  
José Manuel Millaruelo Trillo

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico** 57  
Llorenç Caballería Rovira

### HABILIDADES PRÁCTICAS

**Diabetes mellitus en los dispositivos móviles** 63  
Belén Benito Badorrey

### CASO CLÍNICO

**Riesgo de fractura osteoporótica en una paciente con diabetes mellitus tipo 2; a propósito de un caso** 68  
Daniel Martínez-Laguna

### ESPECIALES

**Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento** 71  
Carolina Giráldez-García, Luis Ávila, Francisco Carramiñana, José Luis Torres, María Jesús Bedoya, José Mancera, Francisco Javier Martínez, Ramón Macía, Luisa Gutiérrez, Miguel Ángel Gutiérrez, María José Mansilla, Jesús Torrecilla, Rosario Serrano, Francisco Javier García-Soidán, Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS

## Guías de práctica clínica: una visión crítica

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz, Zaragoza. redGDPS Aragón

Para clarificar términos que a veces se confunden es importante definirlos, si bien es cierto que muchas de las aseveraciones que aquí se harán pueden aplicarse indistintamente a cualquiera de ellos:

- **Guías de práctica clínica (GPC):** son documentos que contienen declaraciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar al personal de salud y al paciente en las decisiones sobre el cuidado de salud apropiado de un cuadro clínico específico.
- **Protocolo de la atención médica:** es un documento que describe en resumen el conjunto de procedimientos tecnomédicos necesarios para la atención de una situación específica de salud.
- **Algoritmo:** es una representación gráfica, en forma de un diagrama de flujo, de un conjunto finito de pasos, reglas o procedimientos lógicos, sucesivos y bien definidos, que se deben seguir para resolver un problema diagnóstico o terapéutico específico.
- **Vías clínicas:** son planes asistenciales que se aplican a enfermos de una patología determinada, que presentan un curso clínico predecible. Las vías clínicas también se conocen como mapas de cuidados, guías prácticas, protocolos de atención, atención coordinada, vías de atención integrada, vías de atención multidisciplinaria, programas de atención en colaboración, vías de alta anticipada, vías de atención o de gestión de casos clínicos. Son la versión operativa de las guías clínicas<sup>1</sup>.

### CRITERIOS DE CALIDAD DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Aunque propondremos los dos instrumentos clásicos de evaluaciones de la calidad de las GPC, es interesante señalar que tan solo observando si presenta estas características intuimos si estamos ante una guía de calidad (tabla 1).

Evidentemente, una evaluación más rigurosa debe hacerse con el instrumento Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE), más utilizado en Europa<sup>2</sup>, o el instrumento del Institute of Medicine (IOM) en el ámbito americano<sup>3</sup>. Sus contenidos son de fácil acceso y hacen innecesaria su descripción detallada.

Y aquí encontramos la primera paradoja: ¿tienen la calidad exigida las guías que nos son propuestas por las sociedades científicas u organismos sanitarios públicos? La contestación, desgraciadamente, no puede ser afirmativa en muchos casos, y es curioso, al menos, que documentos que debieran estar al margen de cualquier duda científica sean, por el contrario, cuestionados por muchos y, además, por razones bien evidentes y sencillas de entender<sup>4</sup>.

### DE LA GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de los problemas antes comentados y de la dificultad de su puesta en práctica, no puede negarse la utilidad de las GPC.

Podríamos comenzar por la dificultad de la elaboración, la difícil transcripción de los conocimientos de una manera suficientemente clara, pero no farragosa ni exhaustiva, que la hagan fácil de consultar, y los problemas para la difusión. No obstante, el mayor de estos problemas es la implementación por parte de los profesionales.

Existen dos cualidades indispensables que deben poseer las GPC: la validez interna y la validez externa<sup>5</sup>.

La primera dependerá de la calidad de los estudios utilizados en su elaboración. Es importante valorar el sesgo de selección y la presencia (o no) de estudios no publicados en los medios habituales<sup>6,7</sup>.



**Tabla 1.** Características de las guías de práctica clínica (elaboración propia)

Característica	Descripción
Credibilidad	Las guías deben ser desarrolladas por organizaciones o personal de atención a la salud de prestigio reconocido en dicha área
Validez	Una guía es válida cuando, una vez aplicada, logra el beneficio previsto en términos de salud del paciente o económico
Reproducibilidad	A partir de la misma evidencia científica y utilizando el mismo método, diferentes expertos llegan a las mismas conclusiones
Representatividad	En el grupo multidisciplinario responsable de la elaboración de las guías se deben reflejar todas las opiniones consensuadas de los participantes en los diferentes procesos de atención
Aplicabilidad y flexibilidad clínica	La guía debe ser aplicable y contener elementos básicos que garanticen atención de calidad y permitan flexibilidad en su aplicación
Claridad	Se deben evitar ambigüedades e imprecisiones, incluyendo lo referente a traducción de guías escritas en otro idioma
Fortaleza de las recomendaciones	La guía debe especificar el nivel de evidencia científica y el grado de solidez de sus recomendaciones
Transparencia	Es indispensable que se especifique el método por el cual se elaboró la guía, así como las personas y organizaciones que participaron en su elaboración
Revisión y actualización	Es esencial que se defina con qué periodicidad se realizarán las revisiones y actualizaciones

La consecuencia es que, incluso en las sociedades clínicas más influyentes y relevantes<sup>8</sup> o en las que atañen a enfermedades tan importantes como el cáncer<sup>9</sup> o en las más reconocidas propuestas de prevención<sup>10</sup>, se reconoce que la evidencia que subyace en sus recomendaciones es manifiestamente mejorable. Y también sucede, actualmente, en distintas guías de cualquier subespecialidad<sup>11</sup>, y un ejemplo reciente y llamativo puede ser la controversia y críticas a la nueva guía del manejo de la hipercolesterolemia<sup>12</sup>.

Pero igual o más importante es la segunda, que nos dice si los resultados pueden aplicarse en nuestro medio a un paciente concreto. El ámbito geográfico, el grado de evolución de la enfermedad y las características de los pacientes incluidos se deben escrutar antes de poder aplicar los resultados<sup>13,14</sup>. Merece una mención especial la circunstancia de que los criterios de exclusión en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son muy estrictos, incluso en numerosas oca-

siones no están justificados, por lo que la comparación con los pacientes de nuestra práctica habitual no es factible. Ello se constata en una reciente revisión sistemática de los estudios publicados en las revistas de mayor impacto<sup>15</sup> (tabla 2).

Esto tiene repercusiones a la hora de tratar a los pacientes<sup>16</sup>. Un equilibrio entre las dos cualidades, ya que la perfección no podrá existir, sería lo más conveniente<sup>17</sup>.

En la actualidad, las iniciativas como CONSORT, TREND, RE-AIM y STROBE<sup>9-12</sup> pretenden mejorar la realización y publicación de las investigaciones. Como método proponen la mejor descripción del proceso completo de selección y participación (de sujetos, poblaciones, profesionales y organizaciones/entornos), la valoración de los detalles de la realización del estudio a lo largo del tiempo y que los objetivos se centren en lo que tenga interés para la salud de personas y poblaciones, o para los cuidados y decisiones de profesionales, gestores y políticos<sup>4</sup>. Aunque su aplicación conlleve el aumento de la extensión de los textos publicados, cabe su inclusión como anexos accesibles a través de internet<sup>18</sup>, y se propone la realización de ensayos pragmáticos, realizados en condiciones habituales de práctica clínica, como mejor fuente de evidencia<sup>19</sup>.

**Tabla 2.** Justificación de los criterios de exclusión (modificada de Van Spall et al.<sup>15</sup>)

	Nº. (%) de ensayos
<b>Clasificación de los criterios de inclusión</b>	
Número total de exclusiones	2709 (100,0)
Fuertemente justificadas	1275 (47,2)
Potencialmente justificadas	430 (15,9)
Escasamente justificadas	1004 (37,1)
Al menos un criterio escasamente justificado	238 (8,4)
<b>Categoría con pobre justificación</b>	
Edad	160 (78,4)
Comorbilidades médicas	149 (64,8)
Sexo	70 (52,6)
Hombres	69 (62,2)
Mujeres	1 (4,5)
Relacionadas con la medicación	56 (36,6)
Estatus socioeconómico	31 (79,5)
<b>Porcentaje de criterios de exclusión escasamente justificados</b>	
≥ 10	228 (80,6)
≥ 25	174 (61,5)
≥ 50	83 (29,3)
≥ 75	24 (8,5)
Exclusiones por estudio (media y desviación estándar)	9,5 (6,1)

## GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y COMORBILIDAD

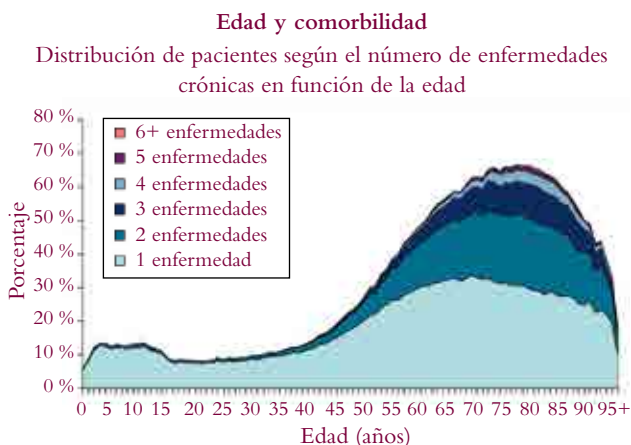
Probablemente uno de los principales problemas a la hora de utilizar las GPC sea que estas no contemplan la comorbilidad de los pacientes a los que se van a aplicar. Los pacientes incluidos en los EAC que inspiran las GPC, además de posibles diferencias en edad, grado evolutivo de la enfermedad o ámbito geográfico, presentan de modo habitual menos comorbilidad que los de nuestra práctica habitual. Y este hecho es cada vez más evidente con el envejecimiento de la población (figura 1).

Podemos dividir la comorbilidad en causal, en enfermedades con una patofisiología común; complicada, cuando es una nueva enfermedad que surge de la inicial; concurrente, cuando no se conoce una relación causal con la primera; e intercurrente, cuando una enfermedad aguda se añade en un tiempo limitado a la enfermedad de base. Ninguna de ellas se contempla en las GPC<sup>21-23</sup>.

Por ello, quedan muchas cuestiones sin resolver<sup>24</sup>:

- ¿Cómo afecta a la adherencia al tratamiento la necesidad de utilizar una GPC para cada enfermedad? La adherencia disminuye cuando aumenta el número de medicaciones.
- ¿Qué beneficio y qué riesgos podemos esperar con diversas combinaciones de fármacos? ¿En qué período de tiempo?
- ¿Se ve afectada esta relación riesgo/beneficio en presencia simultánea de varias patologías?
- ¿Se han tenido en cuenta las preferencias del paciente en estos casos, de una complejidad evidente?

**Figura 1.** Presencia de enfermedades en los distintos tramos de edad<sup>20</sup>



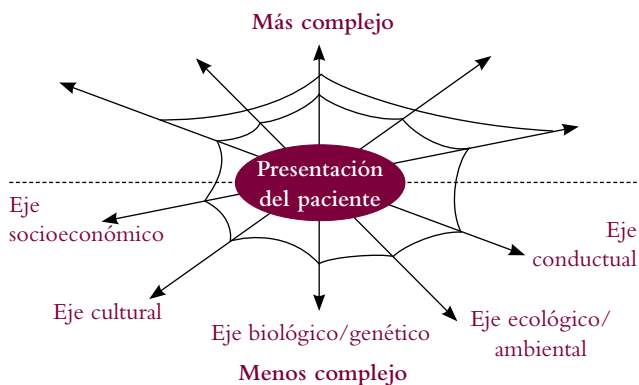
Fuente: Osabide 2007.

Existe una interesante iniciativa en nuestro país para el desarrollo de GPC en pacientes con comorbilidad y pluri-patología<sup>25</sup> que ya ha dado a luz los primeros documentos.

Pero los médicos de familia estamos interesados en otro concepto, la complejidad, que hace que la «uniformización» de los pacientes sea directamente una quimera. Un esquema teórico nos ayuda a comprenderlo<sup>26</sup> (figura 2).

Todo ello hace, en una postura probablemente maximalista, que algunos autores afirmen que el seguimiento de las GPC no es la mejor manera de conducirnos en la atención a nuestros pacientes en Atención Primaria<sup>27</sup> ni en programas de salud pública<sup>28</sup>.

**Figura 2.** Esquema teórico de la complejidad del paciente<sup>26</sup>



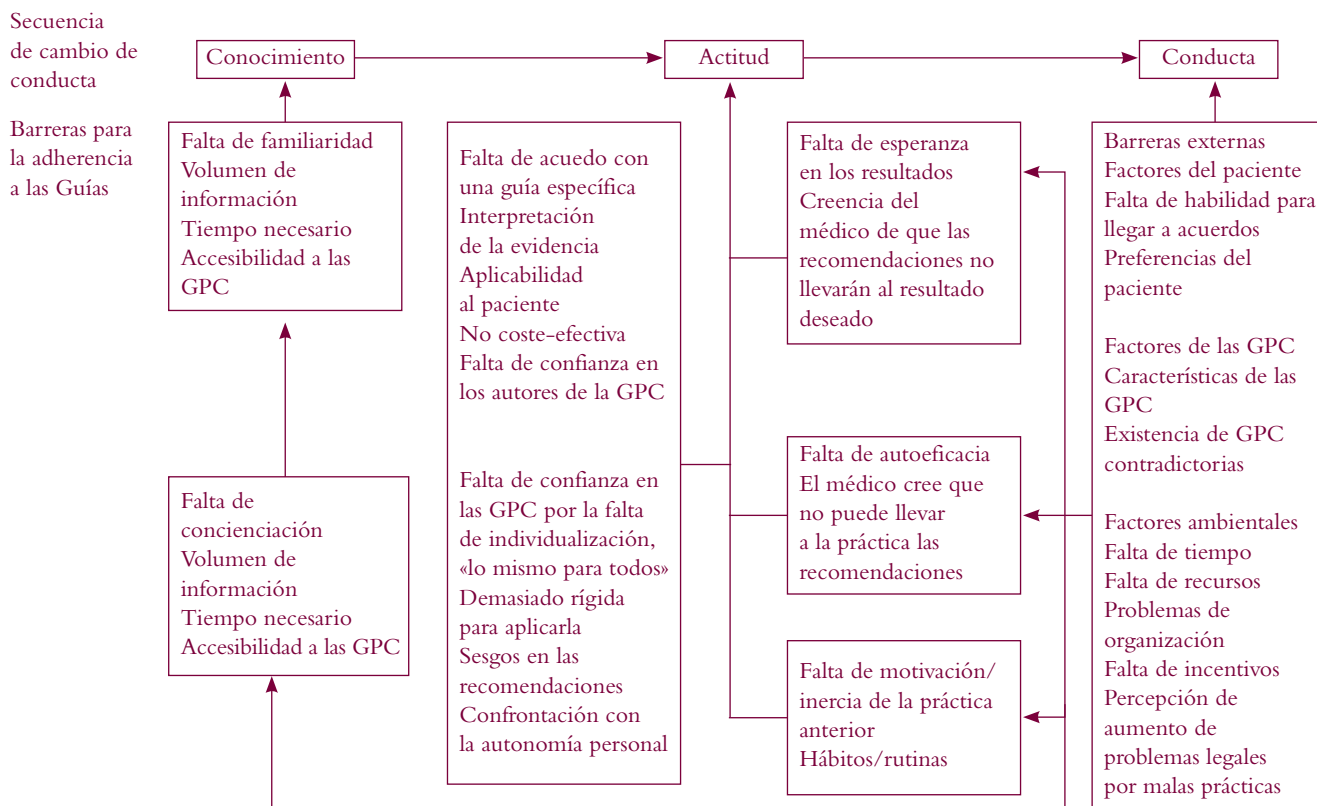
## ¿POR QUÉ NO SE SIGUEN LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

Pasado el *boom* a finales de los noventa del movimiento de la medicina basada en la evidencia, que parecía dar soluciones a todas nuestras dudas, comenzaron a verse unas conductas aparentemente inexplicables: los profesionales no seguían las GPC. Los primeros que se preguntaron por las causas del fenómeno fueron Cabana et al.<sup>29</sup>, y su trabajo sigue siendo una referencia obligada.

Llevan a cabo un «diagnóstico diferencial» de esas causas, y así cada uno puede analizar cuál es su caso, si es un habitual no seguidor de las GPC (figura 3).

Poco más puede decirse, tan solo que algunos conceptos han ganado en interés, como la falta de recursos, y otros han ganado en profundidad, como la valoración de la validez interna y externa con nuevos instrumentos. Otros, por último, se han facilitado con el uso de internet y el acceso muchas veces gratuito a bibliotecas públicas.

Figura 3. Barreras en la implementación de las guías de práctica clínica (GPC)<sup>29</sup>



Con este encuadre clásico, es bueno revisar qué se opina del tema 10 años más tarde. Alpert<sup>30</sup> lo hace y saca una serie de conclusiones:

- Hay demasiadas GPC y demasiado largas, sin tiempo para revisarlas.
- Los clínicos todavía desarrollan los conceptos «verdad o mentira», según su experiencia personal en el trabajo diario.
- Muchos clínicos consideran que son muy rígidas y no les permiten personalizar el tratamiento en cada paciente, no les gustan los «libros de cocina».
- Existen demasiados conflictos de intereses y críticas incluso a las GPC más relevantes.

¿Se puede hacer algo para que las buenas GPC se tengan en cuenta en las decisiones clínicas de una manera habitual? También partiendo del análisis de Cabana et al.<sup>29</sup>, Pronovost<sup>31</sup> hace una serie de recomendaciones desde el punto de vista de las normas sociales y de las reglas de la motivación humana, más que cuestiones técnicas, que parecen explicar de la mejor manera la situación actual<sup>31</sup>:

- El paso de la evidencia a la práctica debe hacerse bajo el prisma del concepto «conveniencia».

- Debe responder a la demanda de los profesionales y de la población.
- Debe haber un *feedback* inmediato de las bondades de su funcionamiento.
- Deben estar claras y transparentes las responsabilidades y los incentivos.
- Se supone que su utilización mejora la salud de manera individual y comunitaria.

El coste-efectividad del seguimiento de las GPC es uno de los temas olvidados, ya que se puso en valor desde hace más de 10 años<sup>32</sup>, y puede ser responsable en algunos casos de esta escasa implementación. Más todavía en estos tiempos de crisis, tanto las administraciones sanitarias como los propios pacientes están involucrados. Podrían considerarse al menos tres aspectos: el gradiente socioeconómico en el peso y distribución de la enfermedad y su repercusión en los resultados de salud, la posición socioeconómica como modificador en los ECA y los problemas de la extrapolación de estos para poblaciones desfavorecidas. Un documento australiano es la guía más completa para abordar estos aspectos de una manera global<sup>33</sup>.

En Estados Unidos, con una economía liberal, aproximadamente la mitad de las GPC tienen en cuenta este as-

pecto en su desarrollo, pero no en las recomendaciones de tratamiento. Como no podría ser de otra manera, en el país donde se acuñó el término de *accountability*, y por ejemplos recientes de la American Heart Association y de otras sociedades científicas (también del europeo National Institute for Health and Care Excellence), parece haber actualmente interés en el asunto<sup>34-36</sup>.

### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y CONFLICTOS DE INTERESES

No podríamos finalizar este trabajo crítico sin hacer alusión a un problema bien difícil de resolver y que resumimos diciendo que los profesionales más reputados de cada tema y con mayor experiencia en la realización de ensayos clínicos mayoritariamente financiados por la industria farmacéutica<sup>37</sup> son los convocados a elaborar las GPC. La imparcialidad de sus opiniones es muchas veces cuestionada<sup>38</sup>. Pero ¿quién está más capacitado para hacer GPC que ellos? ¿Quién debería elaborar las GPC?<sup>39</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Roman A. Clinical guidelines, clinical pathways and protocols of care. *Medwave* 2012;6:1-6.
2. The AGREE Collaboration en español. Disponible en: URL: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/Spain.pdf>.
3. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., eds. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington: National Academies Press; 2011.
4. Capdevila J, Gavagnach M, Martínez S, Torres A. Evaluación crítica de las guías de práctica clínica. *Med Clin* 2008;130:376-9.
5. Sedgwick P. Randomised controlled trials: internal versus external validity. *BMJ* 2014;348:g1742.
6. Page M, McKenzie J, Forbes A. Many scenarios exist for selective inclusion and reporting of results in randomized trials and systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2013;66(5):524-37.
7. Brito JP, Tsapas A, Griebeler ML, et al. Systematic reviews supporting practice guideline recommendations lack protection against bias. *J Clin Epidemiol* 2013;66(6):633-8.
8. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301:831-41.
9. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2010;29:186-91.
10. US Preventive Services Task Force Kopans DB. The recent US Preventive Services Task Force guidelines are not supported

Por otra parte, no se ha logrado, a pesar de distintos grupos de trabajo y conferencias de consenso, concretar qué queremos definir cuando hablamos de conflictos de intereses<sup>40,41</sup>. Sí parece cierto que lo que se hace actualmente no resulta demasiado convincente<sup>42</sup>. Un enfoque más cercano del estado de la cuestión en nuestro país fue realizado por Briones et al.<sup>43</sup>.

Asegurar la calidad e integridad de las GPC no solo es algo que afecte a la economía sanitaria, sino también a la integridad física y moral de los pacientes<sup>44</sup>.

### CONCLUSIONES

Las GPC son excelentes instrumentos para llevar a cabo una asistencia de calidad y evitar la variabilidad no deseada. Pero, desgraciadamente, para ser creíbles precisan demostrar su validez interna y externa y que su aplicación produce beneficio al individuo y la comunidad. Deben clarificar de la mejor manera el conflicto de intereses. No deben obviar el coste-efectividad de las recomendaciones. No todas lo consiguen.

- by the scientific evidence and should be rescinded. *J Am Coll Radiol* 2010;7:260-4.
11. Feuerstein J, Akbari M, Gifford A, et al. Systematic analysis underlying the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in interventional medicine subspecialty guidelines. *Mayo Clin Proc* 2014;89:16-24.
12. Martin S, Blumenthal R. Concepts and controversies: the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines. *Ann Intern Med* 2014;160:356-8.
13. Steckler A, McLeroy K. The importance of external validity. *Am J Public Health* 2008;98:9-10.
14. Weiss N, Koepsell T, Psaty B. Generalizability of the results of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168:133-5.
15. Van Spall H, Toren A, Kiss A, et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA* 2007;297:1233-40.
16. Dhruva S, Redberg R. Variations between clinical trial participants and Medicare beneficiaries in evidence used for Medicare national coverage decisions. *Arch Intern Med* 2008;168:136-40.
17. Gervás J, Pérez Andrés C. Evaluación de las intervenciones en salud: la búsqueda del equilibrio entre la validez interna de los resultados y la validez externa de las conclusiones. *Rev Esp Salud Publica* 2008;82:577-9.

18. Patrick K, Seutchfield D, Wolf S. External validity reporting in prevention research. *Am J Prev Med* 2008;34:260-1.
19. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier J, et al.; for the CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) groups. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.
20. Osabide 2007.
21. Schellevis F, Van der Velden J, Van der Lisdonk E, et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol* 1993;46:469-73.
22. Boyd C, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-24.
23. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998;51:367-75.
24. Tinetti M, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-5.
25. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, et al. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. *Aten Primaria* 2014;46:385-92.
26. Safford M. Patient complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med* 2007;22:382-90.
27. Smith S, Soubhi H, Fortin M, et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ* 2012;345:e5205.
28. Sarkar U, López A, Black K, et al. The wrong tool for the job: diabetes public health programs and practice guidelines. *Am J Public Health* 2011;101:1871-3.
29. Cabana M, Rand C, Powe N, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65.
30. Alpert J. Why are we ignoring guideline recommendations. *Am J Med* 2010;123:97-8.
31. Pronovost P. Enhancing physicians' use of clinical guidelines. *JAMA* 2013;305:2501-2.
32. Saha S, Hoerger T, Pignone M, et al; Cost Work Group, Third US Preventive Services Task Force. The art and science of incorporating cost effectiveness into evidence-based recommendations for clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001;20(3 Suppl):S36-43.
33. Using socioeconomic evidence in clinical practice guidelines. Disponible en: URL: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines.../cp89>.
34. Schwartz J, Pearson S, Schwartz J, et al. Cost consideration in the clinical guidance documents of physician specialty societies in the United States. *JAMA Intern Med* 2013;24:173:1091-7.
35. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2304-22.
36. Wonderling D, Sawyer L, Fenu E, et al. National Clinical Guideline Centre cost-effectiveness assessment for the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Ann Intern Med* 2011;154:758-65.
37. Neuman J, Korenstein D, Ross J, et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States. *BMJ* 2011;343:d5621.
38. Moynihan RN, Cooke GP, Doust JA, et al. Expanding disease definitions in guidelines and expert panel ties to industry: a cross-sectional study of common conditions in the United States. *PLoS Med* 2013;10:e1001500.
39. Jones DJ, Barkun AN, Lu Y, et al.; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. Conflicts of interest ethics: silencing expertise in the development of international clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156:809-16.
40. Shaw D. Beyond conflicts of interest disclosing medical biases. *JAMA* 2014;312:697-8.
41. Hirsch J. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications. *Mayo Clin Proc* 2009;84:811-21.
42. Bekelman J, Gross C. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research a systematic review. *JAMA* 2003;289:454-65.
43. Briones E, Vidal S, Navarro M, et al. Conflicto de intereses y guías de práctica clínica en España. *Med Clin* 2006;127:634-6.
44. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, et al; on behalf of the Guideline Panel Review working group. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ* 2013;347:f5535.



## Diabetes mellitus e hígado graso no alcohólico

Llorenç Caballería Rovira

*Equip d'Atenció Primària de Premià. Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)*

### INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos libres y triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, preferentemente en forma de grandes vacuolas de grasa, en pacientes sin un consumo tóxico de alcohol ( $\leq 3$  unidades de bebida estándar (UBE)/día en hombres y  $\leq 2$  UBE/día en mujeres) y no asociado a otras enfermedades hepáticas. Abarca un amplio espectro de lesiones hepáticas, que van desde la esteatosis simple hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con cambios necroinflamatorios y un grado variable de fibrosis que, finalmente, puede progresar a cirrosis hepática y en algunos casos a hepatocarcinoma<sup>1</sup>.

Esta enfermedad se considera la enfermedad hepática más frecuente en los países occidentales, con una prevalencia del 20-30 % según los criterios utilizados en los diferentes estudios, y va en aumento en relación con el incremento de la obesidad y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>.

Por otro lado, la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está alcanzando proporciones epidémicas tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, ya que afecta a más de 366 millones de personas en todo el mundo. Además, es probable que este número crezca en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población mundial, el aumento de la prevalencia de obesidad y la vida sedentaria. La DM afecta a casi todos los sistemas del cuerpo, y su duración y gravedad pueden tener un impacto directo sobre la participación de diversos órganos.

Los factores etiológicos que se asocian a la presencia de HGNA están relacionados con los diferentes componentes que conforman el síndrome metabólico (SM): obesidad, DM2, dislipemia e hipertensión arterial. Además, el HGNA se asocia prácticamente siempre con un síndrome de la resistencia a la insulina (RI), y las afecciones relacionadas con

esta, por lo que se considera el HGNA la manifestación hepática del SM.

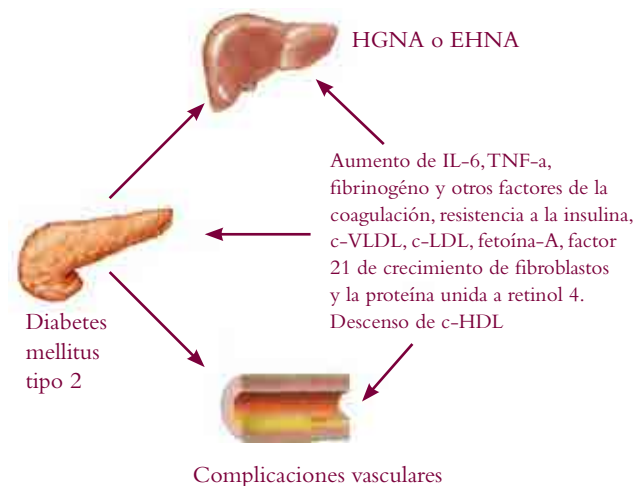
### PATOGENIA

La RI sería la alteración determinante de la esteatosis como consecuencia del incremento de los ácidos grasos en suero debido a una liberación de estos por parte de los tejidos adiposos. Posteriormente, se produce un aporte excesivo de ácidos grasos al tejido hepático que excede las necesidades fisiológicas y que, junto con el concurso de diversos trastornos inflamatorios (interleucina 6, factor de necrosis tumoral, etc.), estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, conduce a la aparición de EHNA y fibrosis. El HGNA, y más especialmente la EHNA, puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares (ECV) y renales (ERC) en pacientes con DM2 a través de la liberación sistémica de diversas sustancias proinflamatorias, procoagulantes y prooxidantes o mediante el incremento de la RI (tanto intrahepática como sistémica) y el aumento de la dislipidemia aterogénica. Además, la EHNA puede contribuir a la patogénesis de la DM2 al exacerbar la RI hepática o sistémica, posiblemente a través de la liberación de algunas proteínas secretadas por el hígado con propiedades diabetogénicas, tales como la fetoina-A, el factor 21 de crecimiento de fibroblastos y la proteína unida a retinol 4. Por último, la DM2 es un importante factor de riesgo para la progresión del HGNA a EHNA, cirrosis y, en algunos casos, carcinoma hepatocelular (figura 1)<sup>3</sup>.

### DIABETES MELLITUS E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Estudios recientes sugieren que el HGNA no aumenta tan solo el riesgo de desarrollar DM2, sino que también empeora el control glucémico y contribuye a la patogénesis de las complicaciones crónicas de la DM, tales como las ECV y ERC<sup>3-6</sup>.

**Figura 1.** Mecanismo patogenético entre la diabetes mellitus tipo 2 y el hígado graso no alcohólico y sus complicaciones vasculares



c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HGNA: hígado graso no alcohólico; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Ya se ha comentado que es una enfermedad muy prevalente en población general, y es muy superior en los pacientes con DM2, que, según diferentes series, varía aproximadamente entre el 50 y el 75 %. Así, en un estudio realizado en 3000 pacientes diabéticos se encontró una prevalencia de hígado graso del 69,5 % cuando se les practicó una ecografía abdominal. Además, los pacientes con HGNA y DM2 son más propensos a desarrollar formas más avanzadas de la enfermedad. En este sentido, se sabe que los pacientes que sufren DM, junto con la obesidad y la edad avanzada, tienen factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis. Es de destacar, sin embargo, que la mayoría de pacientes con DM2 y HGNA (aproximadamente el 85 %) presenta un valor normal de las transaminasas, de manera que la prueba mencionada resulta poco sensible y se vuelve necesario, por tanto, el estudio histológico. No obstante, de todos son conocidas las limitaciones de la biopsia hepática (error de muestra, coste elevado o riesgo para el paciente), y para ello se debería realizar el estudio de la probable progresión de la enfermedad hepática a través de los denominados marcadores no invasivos de fibrosis hepática, ya sean elastográficos, serológicos o mediante una combinación de ambos. Los métodos elastográficos permiten cuantificar la rigidez de los tejidos, cuyo componente principal en el hígado es la fibrosis. El más utilizado es la elastografía hepática transitoria (FibroScan<sup>®</sup>), que mide por ultrasonidos la velocidad de propagación de una onda mecánica expresada en kilopascales (kPa). A mayor velocidad de propagación, mayor rigidez del tejido. El rendimiento diagnóstico para diagnosticar fibrosis

significativa (definida como fibrosis al menos perisinusoidal y portal/periportal) es inferior a la comunicada en pacientes con hepatopatía por otras etiologías (Area under Receiver Operating Characteristic [AUROC]: 0,84-0,88). En cambio, el rendimiento es bueno para diagnosticar fibrosis avanzada (AUROC: 0,91-0,93) y óptimo para diagnosticar cirrosis (AUROC: 0,95-0,99)<sup>7</sup>.

Entre los marcadores serológicos, se debe distinguir aquellos que permiten diagnosticar EHNA en pacientes con HGNA de aquellos que permiten conocer, además, el grado de fibrosis hepática. Entre los primeros, cabe destacar la citoqueratina 18 y el OWL Liver Test. La citoqueratina 18 es un marcador de apoptosis que permite identificar EHNA con una AUROC de 0,82 en pacientes con HGNA. El OWL Liver Test es un test desarrollado por un grupo español y basado en la metabolómica mediante el cual los autores estudiaron el perfil metabólico de 467 pacientes con biopsia hepática (90 normal, 246 con HGNA y 131 con EHNA) y observaron que el perfil metabólico dependía del índice de masa corporal. Evidenciaron que el mecanismo patogénico del HGNA podía ser diferente según el nivel individual del grado de obesidad y que permitía diferenciar entre EHNA y HGNA. Entre los marcadores que posibilitan conocer el grado de fibrosis destacan el *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF) y el *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score* (NFS). El ELF está constituido por tres proteínas de la matriz extracelular (ácido hialurónico, inhibidor tisular metaloproteinas tipo 1 y péptido N-terminal procolágeno tipo III) y presenta una fiabilidad diagnóstica excelente tanto para la fibrosis moderada como avanzada (AUROC: 0,87 y 0,9, respectivamente). El otro índice (el NFS) incluye seis variables fáciles de obtener (edad, índice de masa corporal, glucemia, recuento de plaquetas, albúmina y la relación alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa) con una AUROC de 0,85 en la predicción de fibrosis avanzada (fibrosis en puentes o cirrosis)<sup>7,8</sup>.

Debido a que el HGNA se asocia fuertemente con la RI, los pacientes con DM2 y HGNA a menudo tienen un mal control glucémico en comparación con los pacientes diabéticos sin HGNA. Ello se debe, en parte, al elevado contenido intrahepático de triglicéridos, lo que implica una mayor necesidad de insulina para lograr un mejor control glucémico en pacientes con DM2. De hecho, en los pacientes con DM2 tratados con insulina y con un buen control de la glucemia se ha demostrado que el contenido intrahepático de triglicéridos se correlacionó con la dosis diaria de insulina y la capacidad de esta para suprimir la producción de glucosa intrahepática. De esta manera se explica la variabilidad individual en las necesidades de insulina. Además, cuando se estudió la relación entre HGNA y la glucosa periférica en individuos sanos, la asociación entre el contenido intrahepá-

tico de triglicéridos y la RI fue superior que la asociación del contenido de grasa muscular, visceral o subcutánea. En este sentido, algunos autores han comunicado resultados similares en pacientes con obesidad<sup>4</sup>.

El HGNA en pacientes con DM2 parece ser un factor de riesgo importante. Así, diversos estudios han demostrado que dicha asociación presenta un riesgo 2,2 veces superior de mortalidad, por ECV y enfermedad hepática, en relación con los pacientes con DM2 sin HGNA. Algunos estudios, aunque no todos, han evidenciado que el HGNA se asocia a un aumento del grosor de la capa íntima-media de la carótida, presencia de calcificaciones en la arterias coronarias, disfunción del ventrículo izquierdo y disminución de la perfusión miocárdica en los pacientes con DM2. Prueba de ello es un interesante estudio en donde se observó una mayor prevalencia de ECV en los pacientes con DM2 y HGNA que en los pacientes sin HGNA independientemente de los factores de riesgo de ECV conocidos. En el Valpolicella Heart Diabetes Study, que incluyó a 2103 pacientes diabéticos, se observó que los pacientes que presentaban HGNA por ecografía se asociaban en aproximadamente un 90 % a un mayor riesgo de padecer ECV después de ajustar por varios factores de riesgo, incluidos los del SM<sup>9</sup>.

Recientes estudios también han demostrado que el HGNA se asocia a un aumento de la prevalencia e incidencia de ERC en los pacientes con DM2. Así, en el estudio citado anteriormente (Valpolicella Heart Diabetes Study), la presencia de ERC fue casi el doble en los pacientes con HGNA y DM2, y el HGNA se asocia a la ERC con independencia de los factores de riesgo. Otros estudios han constatado que el HGNA se asocia de forma independiente con una mayor prevalencia de albuminuria en pacientes con DM2 o prediabetes.

### DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Ante un paciente diabético con alteración moderada de las pruebas hepáticas y tras la confirmación de esteatosis por ecografía, deberíamos descartar otras causas de esteatosis hepática, tales como consumo excesivo de alcohol, fármacos (corticoides, estrógenos y amiodarona, entre otros), virus de la hepatitis B y C, hemocromatosis, autoinmunes o enfermedad de Wilson; en el caso de la exclusión de estas, iniciaríamos el tratamiento del HGNA, que también se utiliza habitualmente para el tratamiento de la DM2. En caso de persistencia o aumento de la alteración de las pruebas hepáticas, habría que confirmar el grado de inflamación o de fibrosis y, a partir

de aquí, se deberían tomar decisiones terapéuticas o de seguimiento. Para ello efectuaremos una elastografía hepática o determinaremos los marcadores serológicos, y, en caso de anormalidad o que sean altamente sugestivos de fibrosis avanzada o cirrosis, practicaríamos una biopsia hepática.

Actualmente, no existe un tratamiento específico y eficaz para el HGNA. La mayoría de las intervenciones evaluadas para el tratamiento del HGNA son las utilizadas habitualmente para el tratamiento de la DM2 y se basan en la mejoría tanto de la RI como de la glucemia<sup>8,10</sup>.

### Cambios de estilo de vida

El tratamiento de la obesidad se ha mostrado eficaz en el HGNA tanto en adultos como en adolescentes. Es importante perder peso, ya que se ha comprobado que esta medida mejora la RI y reduce la cifra de transaminasas. Consiste en una pérdida progresiva mediante una dieta equilibrada con el objetivo de perder un 10 % del peso corporal en los primeros seis meses a un ritmo de 0,5-1 kg por semana. Una pérdida de peso excesivamente rápida mediante una dieta muy estricta es contraproducente, ya que se produce una movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado, el cual también se ve privado de proteínas y otros nutrientes esenciales, lo que provoca un aumento de la esteatosis y empeoramiento de las lesiones.

Habitualmente, los pacientes con sobrepeso y obesidad suelen consumir productos aditivos tales como azúcar, fructosa y bebidas *light*, que provocan un incremento de los triglicéridos, pueden inducir RI y un aumento de la permeabilidad intestinal favoreciendo la endotoxemia, lo que puede ocasionar inflamación y empeoramiento de la esteatosis. Por tanto, una buena medida sería desaconsejar su consumo.

En general, se recomienda abstinencia de alcohol; no obstante, algunos estudios sugieren que un consumo muy moderado de vino podría tener un efecto protector, ya que parece mejorar la RI y los factores relacionados con el SM.

La reducción del peso corporal es, hasta la actualidad, la única medida eficaz para mejorar el HGNA, pero presenta una importante limitación, ya que el 50 % de los pacientes es incapaz de conseguir el objetivo ponderal deseado. Para ello, es importante remarcar al paciente la importancia de los efectos beneficiosos de un descenso ponderal, aunque este sea discreto, y de la incorporación de una dieta saludable independientemente de la pérdida de peso. No existe una dieta óptima para todos los pacientes, más bien debería adaptarse a las características particulares de cada paciente. Lo más importante

es conseguir la adherencia del paciente a esta. Una dieta baja en grasas e hidratos de carbono de absorción rápida y con aumento del contenido de fibra y control del consumo de proteínas, especialmente las procedentes de la carne, parecería una primera aproximación adecuada.

La actividad física tiene un efecto beneficioso sobre la grasa hepática, puesto que mejora la RI incluso en ausencia de pérdida de peso o con un descenso mínimo. La intensidad y la duración de la actividad física requeridas para disminuir la grasa hepática no están establecidas. Parecería razonable recomendar la práctica de un ejercicio aeróbico, es decir, caminar o correr durante un período de tiempo entre 30–45 minutos al menos cuatro días por semana. Para ello debemos insistir, sobre todo, en el abandono del sedentarismo y convencer al paciente de los beneficios sobre la salud de aumentar la actividad física aunque sea discreta.

### **Obesidad**

---

Hay pocos estudios con orlistat y sus resultados no demuestran un beneficio evidente. En cambio, en los enfermos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica se ha observado una mejora de los parámetros tanto analíticos como histológicos que se mantiene si no recupera el peso. La colocación de un balón intragástrico también provoca una mejoría, si bien suele ser transitoria en la mayoría de los casos.

### **Dislipemia**

---

Las estatinas son medicamentos seguros para pacientes con enfermedades hepáticas, incluyendo el hígado graso, ya sea con esteatosis o esteatohepatitis. Aunque las estatinas pueden provocar elevaciones en las enzimas hepáticas, en muy pocas ocasiones son causa de toxicidad hepática. En cambio, son muy eficaces en el tratamiento de la dislipemia y, por tanto, su uso está indicado en pacientes dislipémicos con hígado graso. No hay estudios que demuestren su eficacia en el HGNA sin dislipemia asociada. Las mismas consideraciones se pueden aplicar a los fibratos para pacientes con hipertrigliceridemia aislada.

### **Diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina**

---

#### **Metformina**

La metformina puede mejorar la alteración de las enzimas hepáticas, pero no tiene eficacia sobre las lesiones histo-

lógicas, por lo que debería restringirse a pacientes con DM2 y por esta indicación.

#### **Glitazonas**

Las glitazonas son antidiabéticos que actúan incrementando la sensibilidad a la insulina y en pacientes con hígado graso sin DM2 mejoran los niveles de transaminasas, la esteatosis y la esteatohepatitis, pero no tienen efecto sobre la fibrosis. La pioglitazona ha sido recomendada por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) para pacientes con EHNA sin DM2 ni ninguna otra enfermedad hepática concomitante. Sin embargo, esta recomendación se debería matizar, ya que no tiene en cuenta la duración del tratamiento, que debería ser indefinida, ni que la evidencia no se basa en estudios con un gran número de pacientes. Por otra parte, hay que considerar que, en la mayoría de estudios en pacientes con hígado graso sin DM2, la pioglitazona se asocia a un incremento de peso considerable en los pacientes tratados.

### **Ácidos grasos omega 3**

---

Altas dosis de ácidos grasos omega 3 (ácidos grasos poliinsaturados [PUFA]) son eficaces en el tratamiento de la hipertrigliceridemia que a menudo acontece tanto en el HGNA como en la DM2. Los PUFA, tipo n3PUFA, y los ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva, pescado azul, frutos secos y verduras, entre otros) desempeñan un papel protector importante para la prevención y tratamiento de la EHNA; por tanto, los suplementos de n3PUFA en la dieta tienen un efecto protector en el HGNA, aunque su dosis óptima no se conoce. Por el contrario, los n6PUFA (aceite de girasol, algunas semillas y algunos frutos secos [especialmente las nueces]) se asocian con HGNA, de manera que una relación n6PUFA/n3PUFA aumentada podría estar implicada en promover la necroinflamación en estos pacientes.

### **Éstrés oxidativo, inflamación y fibrosis**

---

#### **Pentoxifilina**

La pentoxifilina es un fármaco con efecto antifactor de necrosis tumoral y uno de los pocos tratamientos específicos para la hepatitis alcohólica grave. Por este motivo se ha ensayado en pacientes con HGNA. La administración de pentoxifilina se asocia a una mejoría de los niveles de las enzimas hepáticas y también de las alteraciones histológicas



inflamatorias. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio en fase dos en donde se demuestra que la pentoxifilina mejora la esteatosis y la degeneración hidrópica celular; sin embargo, los cambios globales en cuanto a los parámetros bioquímicos y hallazgos histológicos no fueron significativos en relación con el grupo control. Tampoco se conoce cuál es el mecanismo de acción en estos pacientes, ya que su administración no se asocia a una disminución de los niveles de interleucina 6 ni de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Se necesitan estudios con un número amplio de pacientes para determinar su verdadera utilidad.

### Vitamina E

La vitamina E, administrada en dosis de 800 mg/día durante 96 semanas, se asocia a mejora de las enzimas hepáticas, de la esteatosis e inflamación en pacientes con HGNA con EHNA, pero no mejora la fibrosis. Estos resultados están en consonancia con los hallazgos de otros estudios previos, aunque no tan extensos. La AASLD recomienda este tratamiento en pacientes con EHNA, sin DM y ausencia de enfermedad hepática avanzada. No debe administrarse en personas que tomen anticoagulantes, estrógenos o con algún riesgo de trombosis. Tampoco se conocen bien los riesgos y beneficios de la administración prolongada de vitamina E. Por tanto, su

indicación debería ser en pacientes con EHNA confirmada por biopsia, con control estricto por la posibilidad de efectos adversos y teniéndola que retirar si aparece cualquier otra enfermedad. Por otro lado, no se debe prolongar su administración si en una biopsia de seguimiento (12-18 meses) no hay mejoría clara de los parámetros histológicos.

### CONCLUSIONES

La percepción de que el HGNA es una patología benigna está cambiando rápidamente. Los médicos que manejan a pacientes con HGNA tienen que ser conscientes de que se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2, a un mal control glucémico y un mayor riesgo de ECV y ERC. Debido a la relación entre el HGNA, la DM2 y las complicaciones vasculares, se necesita una vigilancia muy cuidadosa de estos pacientes a través de las pruebas de función hepática, pruebas de imagen y elastográficas y marcadores serológicos de fibrosis hepática. El estudio del HGNA se debe incluir en la evaluación rutinaria de los pacientes con DM2 de la misma manera que la búsqueda de las complicaciones microvasculares y la ECV. Para ello, es necesario tratar cuidadosamente los factores de riesgo cardiometabólico y, a la vez, monitorizar las posibles complicaciones tanto hepáticas como cardiovasculares y renales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
2. Caballería L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24-32.
3. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, et al. Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocrine Reviews* 2013;34:84-129.
4. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:483-95.
5. Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013;4:51-63.
6. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-97.
7. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
8. Caballería L, Saló J, Berzigotti A, et al. Hígado graso no alcohólico. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:372-83.
9. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007;30:2119-21.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.

## Diabetes mellitus en los dispositivos móviles

Belén Benito Badorrey

Médico de familia. Área Básica de Salud Raval Sud. Barcelona

### ¿CUÁL ES LA SITUACIÓN ACTUAL DE LA DIABETES?

Actualmente la diabetes mellitus (DM) afecta a 382 millones de personas en el mundo y, según la International Diabetes Federation, en el año 2035 se podría alcanzar una cifra cercana a los 600 millones. La mayoría tiene entre 40 y 59 años y vive en países en desarrollo, con una situación económica media o baja.

En España, según el estudio Di@betes, la prevalencia es del 14 %, con un 6 % de DM desconocida. Afecta más a varones que a mujeres, con una edad comprendida entre los 60 y los 75 años. El 80 % presenta DM tipo 2 (DM2). No debemos olvidar además que la DM gestacional afecta al 12 % de las embarazadas y que la incidencia de DM tipo 1 (DM1) es de 12-14 casos por 100 000 habitantes/año.

Capacitar en el manejo de su enfermedad a las personas con problemas crónicos muy prevalentes, como la DM, parece lógico y prioritario para no colapsar los sistemas de salud.

### ¿QUÉ ES LA SALUD MÓVIL O MHEALTH? ¿DIABETES EN EL MÓVIL?

El término «mHealth» es una abreviatura de *mobile health* o salud en el móvil. Se utiliza para definir la práctica de la medicina con el apoyo de los dispositivos móviles: teléfonos móviles y tabletas.

Según la Organización Mundial de la Salud, el uso de las tecnologías móviles e inalámbricas para apoyar los objetivos de salud tiene el potencial de transformar la faz de la prestación de servicios de salud en todo el mundo<sup>1</sup>.

El avance de la tecnología móvil se ha desarrollado exponencialmente en los últimos años. El aumento del uso de la telefonía móvil en las telecomunicaciones ha llegado en octubre de 2014 a los 53,75 millones de usuarios en España, con una

tasa de penetración<sup>2</sup> del 109,3 %. La ubicuidad de los teléfonos móviles y universalización de su uso, que abarca todas las edades, ámbitos y clases sociales, supone una gran ventaja en el manejo de la DM. Se consulta más internet en el móvil que en los ordenadores. Lejos queda el uso del teléfono móvil solo para llamadas de voz y mensajes. Actualmente el móvil inteligente o *smartphone*, con conexión a internet vía wifi, permite simultáneamente múltiples usos como aplicaciones (*apps*), correos, mensajes instantáneos, fotos, acceso a webs y redes sociales, noticias, etc. Se puede decir que han puesto el mundo en la palma de la mano.

Actualmente existen dispositivos adaptados al móvil para la monitorización de algunos parámetros médicos, como el registro de la presión arterial o la pulsioximetría.

Pero además existen infinidad de usos aplicados a la DM:

- Registro de glucemias (descarga directa desde los glucómetros o anotados por el paciente), lo que permite transmitir la información en tiempo real o diferido y acabar con las «libretas» con anotaciones a mano.
- *Apps* de ayuda en temas de dieta, ejercicio y control de medicación, «gamificación» en DM o aprender jugando y guías clínicas y terapéuticas.
- Conexión a redes, lo que permite la comunicación entre pacientes y entre profesionales. Ejemplo: tuitear un evento en tiempo real.

### ¿LA EVIDENCIA CIENTÍFICA AVALA EL USO DEL MÓVIL EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS?

La importancia de implicar a las personas diabéticas en su autocuidado y autogestión ha hecho que cada vez más profesionales sanitarios se animen a prescribir *apps* móviles desde su consulta.

La evidencia científica sugiere que la tecnología móvil puede ser útil para la gestión y participación en el manejo de la DM (dieta, actividad física y peso)<sup>3,4</sup>.

Un metaanálisis de 2012<sup>5</sup> examinaba la eficacia de la tecnología móvil en el control metabólico de la DM. Se evaluaron 15 artículos, con una variación de 12 a 130 participantes, de edades comprendidas entre los 8 y los 70 años, con una duración de las intervenciones de 1 a 12 meses. Ocho estudios se realizaron en pacientes con DM2, cinco en DM1 y dos mixtos. En general, se observaron mejorías significativas en la glucemia o concentración de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), además de en la adherencia a la medicación, estilo de vida más saludable y mejor autocontrol. 12 de los 15 ensayos evaluados usaban como objetivo la medida de HbA<sub>1c</sub> para evaluar la efectividad de la intervención, con un promedio de reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0,39 % (intervalo de confianza del 95 %: -0,067 a -0,721) a partir de estudios con intervención previa y posterior ( $p = 0,018$ ). Se concluye que hay evidencia de que tanto los consejos periódicos, la vigilancia y gestión de la DM como la educación a través de la tecnología de telefonía móvil pueden ayudar significativamente a mejorar el control glucémico.

Una reciente revisión sistemática<sup>6</sup> ha evaluado la utilidad de las *apps* para el cuidado de la DM frente a las recomendaciones clásicas de las guías clínicas. Se analizó un total de 137 aplicaciones, de las cuales un 62 % se empleaba como recordatorio de dosis de insulina y otros fármacos antidiabéticos, un 60 % para exportar datos y otras comunicaciones, un 47 % como soporte de dieta y un 43 % como monitorización del peso. Esta revisión concluye que, aunque hay una gran diversidad de *apps* para DM, su impacto clínico no es fácil de determinar. Además, detecta limitaciones en algunas de las *apps*, como la carencia de educación personalizada y la falta de apoyo en la toma de decisiones.

En enero de 2015 se ha publicado una revisión<sup>7</sup> de 14 estudios sobre programas de educación por internet en DM2 (9 aleatorizados) realizados en los últimos 10 años. Se demuestra que los programas educativos vía internet bien diseñados son eficaces en la mejoría del control glucémico y en la adquisición de conocimientos para el manejo del tratamiento, y aportan la ventaja de la accesibilidad y flexibilidad de horario para realizarlos. Asimismo, los resultados constatan una mejora de los hábitos alimentarios y en la asistencia a las citas clínicas después de realizar el programa. Las intervenciones que incluyen más interacción con los profesionales eran valoradas por los participantes como más útiles y atractivas. Los autores advierten que no todo en la Red es de calidad.

### ¿QUÉ SON LOS DISPOSITIVOS WIRELESS?

La palabra inglesa *wireless* (inalámbrico o sin cables) es un término usado para describir las telecomunicaciones en las

cuales las ondas electromagnéticas (en vez de cables) llevan la señal en una parte o en toda la trayectoria de la comunicación.

En los próximos años veremos aumentar el uso de esta tecnología aplicada a la medicina, lo que permitirá la monitorización de parámetros (la frecuencia cardíaca o el ejercicio) mediante dispositivos incorporados a la ropa, a la piel o instalados en pulseras *wireless* (figura 1).

Últimamente, se han popularizado las pulseras que monitorizan el ejercicio físico mediante tecnología *wireless*. Uno de los factores de riesgo para la DM2 es el sedentarismo. El uso de estas pulseras podría estimular y monitorizar el ejercicio realizado. En la Universidad de Texas se ha llevado a cabo un análisis sistemático de estas pulseras, que permiten al usuario acceder a información y transmitirla al ordenador o a un dispositivo móvil. Se analizaron 13 pulseras electrónicas disponibles en el mercado (como Fitbit®, Jawbone® y Nike®) que registran el ejercicio realizado (distancia e intensidad). Algunas monitorizan otros parámetros: el tipo del sueño, la dieta, el gasto calórico, conexión a redes sociales y mensajes de apoyo para conseguir las metas propuestas. Los autores del estudio apuntan que estos monitores *wireless* podrían usarse de forma generalizada y tener amplias aplicaciones en la clínica habitual y en la salud pública.

Figura 1. Pulseras *wireless*



### ¿QUÉ VENTAJAS APORTA EL MÓVIL EN LA DIABETES?

El uso del móvil en la DM podría ser beneficioso en los siguientes aspectos:

- Mejorar el control glucémico de los pacientes.
- Aumentar el cumplimiento terapéutico.
- Acceso universal, con independencia de la zona geográfica.
- Facilitar herramientas de autogestión.
- Interacción con equipos sanitarios y con otros pacientes.

- Mejorar el conocimiento de la enfermedad.
- Transmisión de la información más efectiva.
- Libertad de horarios.

### ¿QUÉ PROBLEMAS PUEDEN TENER LOS DIABÉTICOS POR EL USO DEL TELÉFONO MÓVIL?

Si bien las nuevas tecnologías nos ofrecen la posibilidad de vivir en permanente estado de información a través de algún tipo de pantalla (ordenadores, móviles, tabletas, televisores, relojes, etc.), nos están haciendo vivir en un mundo virtual. Además, se han identificado algunos problemas derivados del uso de estos dispositivos:

- Nomofobia, o miedo irracional a salir de casa sin el teléfono móvil.
- Alteraciones visuales (estrés visual).
- Infoxicación (o infobesidad): exceso de información para tomar una decisión.
- Procrastinación digital: postergar o diferir actividades a causa del estrés provocado por la avalancha de información.
- Diógenes digital: acumulación de material multimedia como correos electrónicos, *newsletters*, fotos, películas, etc.
- Adicción a redes sociales.
- Sedentarismo y, por consiguiente, riesgo de desarrollar DM.

No se conocen las posibles consecuencias negativas del uso de la telefonía móvil durante períodos prolongados en los pacientes diabéticos.

### ¿QUÉ APPS PODEMOS PRESCRIBIR A NUESTROS PACIENTES DIABÉTICOS?

El interés por las *apps* en mHealth también está creciendo. Si en el año 2007 apenas contábamos con 60 aplicaciones para el cuidado de la DM en iTunes para iPhone, en 2015 podemos encontrar más de 1100. Con tal cantidad y diversidad es difícil seleccionar las más apropiadas.

De momento no existe una base de datos donde consultar las *apps* o páginas webs de confianza para prescribir a nuestros pacientes.

A continuación se presenta una recopilación de *apps* (tabla 1) seleccionadas teniendo en cuenta las preferencias de los usuarios y profesionales y las que han sido elaboradas por sociedades científicas o asociaciones de usuarios de recono-

cido prestigio. Las *apps* se han agrupado según su utilidad en los siguientes puntos importantes del seguimiento: dieta y ejercicio, controles glucémicos, cumplimiento terapéutico y educación diabetológica. Además, se han seleccionado algunas *apps* de DM dirigidas específicamente a los profesionales, para mantener un conocimiento actualizado y evitar la inercia clínica. La mayoría son gratuitas y tienen versión para tabletas:

- **Bant** ([www.bantapp.com](http://www.bantapp.com)): permite registrar las glucemias de forma fácil y transferirlas desde un glucómetro con un adaptador *bluetooth*. Es una de las mejor valoradas.
- **Diabetes a la Carta** ([www.diabetesalacarta.org](http://www.diabetesalacarta.org)): presenta una calculadora de hidratos de carbono, explicación del método del plato para crear menús, equivalencias de alimentos en gramos de hidratos de carbono y recetas. Del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer y la Fundación Alicia. Muy recomendable para pacientes.
- **Diabetes Pharma** ([www.redebersalud.com/es/aplicaciones-salud](http://www.redebersalud.com/es/aplicaciones-salud)): guía tutorizada de tratamiento de la hiperglucemia en DM2, basada en el consenso y algoritmo de DM2 de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes. Fijando un objetivo de HbA<sub>1c</sub>, recomienda el tratamiento según la eficacia farmacológica, el riesgo de hipoglucemia, el peso, los efectos adversos y el coste.
- **Diabetes Risk** ([www.redebersalud.com/es/aplicaciones-salud](http://www.redebersalud.com/es/aplicaciones-salud)): es una iniciativa de la Federación de Diabéticos Españoles (FEDE) y Red Ebersalud para calcular el riesgo de DM2 en los próximos 10 años según el test FINDRISK.
- **Diamedic** ([martoon.com/DiamedicSp/Diamedic\\_Spanish/General.html](http://martoon.com/DiamedicSp/Diamedic_Spanish/General.html)): permite grabar fácilmente lecturas de glucosa, inyecciones de insulina, medicación, resultados de análisis y rutinas de ejercicios. Además del envío por correo electrónico al médico para supervisar los resultados, crea gráficos de glucemias medias y advierte de las necesidades de material.
- **Endomondo** ([www.endomondo.com](http://www.endomondo.com)): actúa como entrenador personal de bolsillo para diferentes disciplinas deportivas con motivación permanente. Se pueden guardar rutas, registrar estadísticas y compartir entrenamientos.
- **Fundación Diabetes** (<http://www.fundaciondiabetes.org>): actualidad en DM de la FEDE, noticias y novedades relacionadas con la DM, información nutricional, recetas de cocina y las actividades en DM.
- **GliControl** ([www.glicontrol.pt](http://www.glicontrol.pt)): para el registro diario de glucosa/carbohidratos/insulina. Análisis de gráficos, asistente para administrar la insulina diaria, calcular el total de carbohidratos y las dosis de insulina. Es una de las mejor valoradas.



**Tabla 1.** Selección de aplicaciones útiles en diabetes

Nombre	Compañía	Español	Gratis	Dirigido a...	Tipo	Desarrollador
Bant	Apple	Sí Varios idiomas	Sí	Pacientes	Control de la glucemia/ cambio de pautas	University Health Network
Diabetes a la Carta	Apple	Sí Inglés	Sí	Pacientes/ profesionales	Hidratos de carbono/dietas/ método del plato	Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.
Diabetes Pharma	Apple/Android	Sí Varios idiomas	No	Profesionales	Orientación de tratamiento de la DM2 según las recomendaciones de las principales sociedades	Red Ebersalud, S.L.
Diabetes Risk	Apple/Android	Sí Varios idiomas	Sí	Pacientes/ profesionales	Cálculo del riesgo de DM	Red Ebersalud, S.L.
Diamedic	Apple	Sí Múltiples idiomas	No	Pacientes	Control de la glucemia/ cambio de pautas	Nicholas Martin
Endomondo	Apple/Android	Sí Múltiples idiomas	Sí	Pacientes	Ejercicio	Endomondo, LLC
Fundación Diabetes	Apple/Android	Sí Inglés	Sí	Pacientes	Información de DM y dieta	Beatriz Dueñas
GliControl	Blackberry/ Android/Apple	Sí Varios idiomas	Sí	Pacientes	Control de la glucemia	Hugo Ferreira
iDoctus	Apple	Sí	No	Profesionales	Medicina	eDoctores Soluciones
MediSafe Medicina Recordatorio	Android	Sí Múltiples idiomas	Sí	Pacientes	Recordatorio de medicación	MediSafe Project
Medscape	Apple/Android	No Inglés	Sí	Profesionales	Medicina	WebMD Health Corporation
Recordatorio de Medicamentos	Apple	Sí Inglés, italiano	Sí	Pacientes	Aviso de la medicación/ adherencia	Sergio Lica
Runtastic	Apple/Android	Sí Múltiples idiomas	Sí	Pacientes	Ejercicio	Runtastic
SiDiary	BlackBerry/ Android/Apple/ Windows	Sí Múltiples idiomas, incluye catalán	No	Pacientes	Control de la glucemia	Sinovo GmbH Ltd. & Co. KG
SocialDiabetes	Android/Apple	Sí Múltiples idiomas, incluye catalán	Sí	Pacientes	Control de la glucemia/ cambio de pautas/ejercicio/ peso/presión arterial	SocialDiabetes, S.L.
Workstation en Diabetes	Apple/Android	Sí	Sí (requiere código)	Profesionales	Diabetes	Euromedice Ediciones Médicas, S.L.

DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Disponibles en Apple (store.apple.com/es), Android (market.android.com), Blackberry (es.blackberry.com) y Windows: (www.windowphone.com).

- **iDoctus** (es.idoctus.com): aplicación médica y farmacológica de actualización científica diaria. Contiene un vademécum completo, monografías, calculadoras médicas, colecciones multimedia, etc. Ofrece amplia información de DM. Guía de bolsillo imprescindible para médicos.
- **MediSafe Medicina Recordatorio** (www.medi-safeproject.com): es una aplicación para recordar las medicaciones de una forma visual y fácil de usar, que ayuda a tomar los fármacos a tiempo y con seguridad.
- **Medscape** (www.medscape.com): proporciona respuestas clínicas rápidas y precisas. Es un recurso para los médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud. Imprescindible.
- **Recordatorio de Medicamentos** (www.aidaorganizer.com/es/mac/medicamentos.html): es una aplicación fácil de usar que recuerda la toma de medicamentos a la hora exacta. Permite crear cualquier tipo de recordatorio. Lleva el control de la cantidad de pastillas que quedan y alerta cuando se están acabando.

- **Runtastic** ([www.runtastic.com/es](http://www.runtastic.com/es)): utiliza tecnología GPS para registrar datos de tiempo, distancia, velocidad, cambio en elevación, calorías, etc., para las diferentes actividades deportivas.
- **SiDiary** ([www.sinovo.es](http://www.sinovo.es)): permite registrar las glucemias de forma fácil y transferirlas desde un glucómetro en envíos automáticos al médico. Muy completa.
- **SocialDiabetes** ([www.socialdiabetes.com/cloud](http://www.socialdiabetes.com/cloud)): sistema para la autogestión de la DM1 y DM2. Recordatorios de glucemias, alimentos y necesidades de

insulina. Ayuda a aprender y mejorar los hábitos propios. Se puede enlazar y compartir experiencias. Una de las más valoradas.

- **Workstation en Diabetes** ([www.euromedice.net](http://www.euromedice.net) y <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=838>): ofrece un conjunto de utilidades en DM para los profesionales: guías, revistas, congresos, cursos, dietas, vídeos, buscador de medicamentos, calculadoras, cursos, etc. De la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud y la Sociedad Española de Medicina Interna (figura 2).

Figura 2. Workstation en Diabetes



## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. mHealth New horizons for health through mobile technologies. Global Observatory for eHealth series - Volume 3. Suiza: WHO Library; 2011. Disponible en: [http://www.who.int/goe/publications/goe\\_mhealth\\_web.pdf](http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf). Último acceso: 25 de mayo de 2015.
2. Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia (CNMC). Disponible en: URL: [http://data.cnmc.es/datagraph/jsp/inf\\_anual.jsp](http://data.cnmc.es/datagraph/jsp/inf_anual.jsp). Último acceso: 25 de mayo de 2015.
3. Faridi Z, Liberti L, Shuval K, et al. Evaluating the impact of mobile telephone technology on type 2 diabetic patients' self-management: the NICHE pilot study. *J Eval Clin Pract* 2008;14(3):465-9.
4. Consolvo S, Everitt K, Smith I, Landay JA. Design requirements for technologies that encourage physical activity. Proceedings of the Conference on Human Factors and Computing Systems: CHI '06, Montreal, Canadá; 2006. p. 457-66. Disponible en: <http://dub.washington.edu/djangosite/media/papers/chi06-desReqPhysAct-proceedings.pdf>.
5. Liu L, Ogburn SM. A meta-analysis of mobile health and risk reduction in patients with diabetes mellitus: challenge and opportunity. *Journal MTM* 2012;3:17-24.
6. Chomutare T, Fernández-Luque L, Arsand E, et al. Features of mobile diabetes applications: review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines. *J Med Internet Res* 2011;13(3):e65.
7. Pereira K, Phillips B, Johnson C, Vet al. Internet delivered diabetes self-management education: a review. *Diabetes Technol Ther* 2015;17(1):55-63.

## Riesgo de fractura osteoporótica en una paciente con diabetes mellitus tipo 2; a propósito de un caso

Daniel Martínez-Laguna

Centro de Atención Primaria Sant Martí de Provençals. Institut Català de la Salut. Grupo de Investigación GREMPAL-Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria Jordi Gol. Barcelona

Acude a nuestra consulta una paciente de 71 años para el control de sus patologías crónicas. Como antecedentes patológicos personales destacan:

- Hipertensión arterial esencial desde hace ocho años; actualmente en tratamiento con 20 mg de enalapril. Presenta un buen control de las cifras tensionales.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada hace 12 años y tratada con metformina (850 mg/12 h) e insulina glargina (24 UI). Como complicaciones asociadas a la DM2 presenta una retinopatía no proliferativa moderada y neuropatía sensitivomotora en extremidades inferiores. En la última analítica mostraba una hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) del 7,8 %.
- Hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina (50 µg/día).
- Artrosis de predominio en manos y rodillas que precisa de analgesia de rescate.
- Cataratas seniles en ambos ojos intervenidas hace tres años.

La paciente viene a nuestra consulta a recoger la última analítica, en la que destaca un peor control metabólico, con una HbA<sub>1c</sub> del 8,1 %. En estos últimos meses ha aumentado 2 kg (peso actual: 76 kg; talla: 1,56 m; índice de masa corporal: 31,2 kg/m<sup>2</sup>). La paciente nos comenta que su hija de 50 años ha padecido una fractura de húmero y el médico de esta le ha comentado que debemos descartar una posible osteoporosis.

Realizando una anamnesis dirigida, la paciente ya nos explica que su hermana se fracturó la cadera. Ella nunca ha padecido ninguna fractura, no es fumadora ni consume alcohol de forma habitual. Presentó la menopausia a los 52 años, no ha perdido altura en los últimos años ni ha padecido un dolor lumbar persistente y no muestra un peso bajo (índice de masa corporal  $\leq$  19 kg/m<sup>2</sup>). Ante la insistencia de la paciente decidimos solicitar una densitometría.

En la siguiente visita la paciente nos trae la densitometría que le hemos solicitado. En la columna lumbar presenta una puntuación T de -2,0, y en el cuello de fémur, una puntuación T de -2,1. Frente a estos valores, descartamos la presencia de una osteoporosis y recomendamos a nuestra paciente

que realice una dieta equilibrada con un correcto aporte de calcio y que salga a pasear en las horas de sol.

A los siete meses acude a nuestra consulta la hija de nuestra paciente para explicarnos que está ingresada realizando una convalecencia porque hace dos semanas se cayó en casa y presentó una fractura de cadera.

Ante esta situación nos surge una serie de dudas:

- ¿Realizamos una correcta evaluación del riesgo de fractura de nuestra paciente?
- ¿Los pacientes con DM2 presentan más riesgo de fractura que la población general?
- En caso de presentar un mayor riesgo, ¿existen unos factores de riesgo específicos?
- ¿Los tratamientos antidiabéticos tienen algún efecto sobre el metabolismo óseo?

### EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA

A la hora de decidir a qué pacientes debemos tratar para prevenir una fractura osteoporótica debemos hacer una valoración previa de los factores de riesgo (tabla 1). Esta valoración puede ser cualitativa (en función del número de factores de riesgo presentes) o cuantitativa (mediante el uso de escalas de riesgo).

La reciente guía de actualización de osteoporosis del Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria recomienda en pacientes con más de 65 años y osteopenia densitométrica no tratar en general, aunque aconseja considerar el tratamiento en esta situación en función del número de factores de riesgo presentes.

En el caso que nos ocupa los factores de riesgo presentes son el sexo femenino, la edad por encima de 65 años y los antecedentes familiares de fractura en hermana e hija. Frente a esta situación se nos hace difícil tomar una decisión y optamos por

**Tabla 1.** Factores de riesgo de fractura osteoporótica

Factores mayores	Factores moderados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fractura previa por fragilidad</li> <li>• Antecedente (padres o hermanos) de fractura de cadera</li> <li>• Edad <math>\geq</math> 65 años</li> <li>• IMC <math>\leq</math> 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Tratamiento con corticoides orales</li> <li>• Fallo ovárico primario no tratado</li> <li>• Caídas en el último año</li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> <li>• Trastorno de conducta alimentaria</li> <li>• Malnutrición crónica, malabsorción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de alcohol &gt; 3 UBA/día</li> <li>• Fumador actual</li> <li>• Diabetes mellitus tipo 1</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Sexo femenino</li> <li>• Menopausia temprana (entre 40 y 45 años)</li> </ul>

IMC: índice de masa corporal; UBA: unidad básica de alcohol.

evaluar el riesgo absoluto de fractura a los 10 años utilizando la herramienta FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Obtenemos un riesgo de fractura principal a los 10 años del 4,9 % y de fractura de fémur del 1,4 %. Aunque no existe una recomendación generalizada sobre el uso de FRAX® en España (debido a que diferentes estudios de validación en cohortes españolas apuntan a una infraestimación del riesgo de fractura<sup>1,2</sup>), si consideramos los puntos de corte recomendados en la calibración de FRAX® en la cohorte FRIDEX<sup>3</sup> estaríamos frente a una paciente de riesgo bajo, por lo que deberíamos únicamente recomendar estilos de vida saludable. Cabe comentar que algún estudio pone de manifiesto una infraestimación del riesgo de fractura calculado por FRAX® en pacientes diabéticos<sup>4</sup>.

### RIESGO DE FRACTURA OSTEOPORÓTICA EN PACIENTES DIABÉTICOS

La siguiente pregunta que debemos hacernos es: si una paciente de riesgo bajo presenta una fractura de cadera, ¿es mayor el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes diabéticos? Otras escalas de riesgo, como QFracture® (<http://www.qfracture.org/>), consideran la DM2 un factor de riesgo independiente.

Diferentes estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que, a pesar de que los pacientes con DM2 presentan una mayor masa ósea, existe un aumento del riesgo de fracturas, tanto de fémur como de otras localizaciones.

En cuanto a la evolución natural de la DM2 y el riesgo de fractura, observamos que este riesgo aumenta con los años de evolución de la enfermedad. La asociación entre DM2 y riesgo de fractura se ha estudiado en detalle en la cohorte Rotterdam<sup>5</sup>, donde se observó que los pacientes con intolerancia a la glucosa presentaban una disminución significativa del riesgo. Un reciente estudio de cohortes evidencia que los

pacientes con prediabetes muestran un riesgo similar de fracturas que la población no diabética<sup>6</sup>. En el estudio Rotterdam se observó un aumento del 30 % del riesgo de fractura no vertebral en pacientes con DM2, en particular en aquellos que recibían algún fármaco antidiabético. Otros trabajos constatan esta asociación: en el estudio observacional WHI<sup>7</sup>, las mujeres con DM2 presentaban un aumento del 20 % de cualquier fractura y del 46 % de fractura de fémur. Otros estudios registran un aumento del riesgo de fracturas en relación con la duración de la diabetes mellitus (DM). Un reciente estudio de cohortes en pacientes con DM2 incidente<sup>8</sup> observa ya en los primeros seis años un aumento del riesgo para fractura de cadera del 20 %, pero no para el resto de fracturas, resultados en consonancia con un reciente metaanálisis<sup>9</sup> en el que se describe un aumento del 38 % de fractura de fémur (en pacientes con años de evolución), pero no para cualquier fractura (riesgo relativo = 0,96; intervalo de confianza del 95 %: 0,57-1,61).

### FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2

- Masa ósea: como hemos comentado anteriormente, los pacientes con DM2 evidencian una masa ósea superior en comparación con sujetos de igual edad y sin DM, y a pesar de ello presentan un mayor riesgo de fractura<sup>9</sup>. Por tanto, la valoración exclusiva basada en el valor de la densidad mineral ósea no parece una recomendación adecuada en pacientes con DM2.
- Obesidad: la obesidad es un factor de riesgo fuertemente asociado a la DM2. Recientes estudios apuntan a una asociación entre obesidad y riesgo de fracturas de determinadas localizaciones aunque con resultados dispares. El mayor riesgo de fractura puede deberse a que los pacientes con obesidad presentan un mayor riesgo de caídas y a que el peso aumenta la fuerza de la caída. En los hombres, además, la obesidad se asocia a un descenso de la testosterona, hecho que se relaciona con un incremento del riesgo de las caídas. Un reciente estudio en pacientes con DM2<sup>8</sup> observa que el riesgo de fractura se eleva en aquellos pacientes con obesidad de grado 2.
- Retinopatía diabética y cataratas: debido a una disminución de la agudeza visual pueden favorecer las caídas y, en consecuencia, las fracturas.
- Neuropatía y nefropatías diabéticas: algunos estudios<sup>10</sup> apuntan a que la presencia de estas complicaciones también aumenta el riesgo de fracturas.
- Grado de control metabólico y años de evolución de la DM2: los niveles elevados de glucosa plasmática y los años de evolución de la enfermedad favorecen el depósito de productos de glucosilación avanzada en el hueso, hecho que puede explicar el aumento del riesgo de fracturas.



### EFFECTO DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

Con la aparición de las glitazonas se empezó a describir una asociación entre el uso de estas y la aparición de fracturas osteoporóticas. También se ha descrito una asociación positiva entre la insulina y el riesgo de fracturas, aunque los datos más recientes apuntan a que esta asociación en realidad se debe a que los pacientes tratados con insulina manifiestan unos niveles más elevados de glucosa plasmática, más años de evolución, un peor control metabólico y la presencia de más complicaciones micro y macrovasculares, factores que pueden actuar como factores de confusión.

El papel de los nuevos fármacos para el tratamiento de la DM2 sobre el riesgo de fracturas no está suficientemente claro, si bien parece que tanto los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 como los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 tienen un efecto neutro o protector frente a fracturas osteoporóticas. En la tabla 2 se recoge el efecto de los diferentes fármacos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo.

### CONCLUSIONES

- Los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, principalmente de fémur.
- Los valores de densidad mineral ósea en pacientes con DM2 suelen ser mayores a los de la población general. Por tanto, la valoración del riesgo de fractu-

### BIBLIOGRAFÍA

1. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. FRAX<sup>®</sup> tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:204.
2. Tebé Cordoní C, Del Río LM, Di Gregorio S, et al. Validation of the FRAX predictive model for major osteoporotic fracture in a historical cohort of Spanish women. *J Clin Densitom* 2013;16:231-7.
3. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, et al. FRAX<sup>®</sup> thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)* 2015;144:1-8.
4. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012;27:301-8.
5. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CEDH, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
6. Martínez-Laguna D, Nogués-Solán X, Díez-Pérez A, et al. Riesgo de fractura asociado a los estadios previos al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2: estudio de casos-controles anidados (cohorte DIAFOS). *Rev Osteoporos Metab Min* 2013;02:73-8.
7. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404-10.
8. Martínez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, et al. Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int* 2015;26:827-33.
9. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes. A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427-44.
10. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31:391-6.

**Tabla 2.** Efecto de los diferentes fármacos antidiabéticos sobre el metabolismo óseo

Fármaco	Efecto sobre la masa ósea	Efecto sobre el riesgo de fractura
Metformina	Positivo o neutro	Protector o neutro
Sulfonilureas	Desconocido	Desconocido
Glitazonas	Negativo	Aumento
Inhibidores de la DPP-4	Positivo o neutro	Protector o neutro
Análogos del GLP-1	Positivo o neutro	Protector o neutro
Inhibidores del SGLT-2	Neutro	Neutro

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

ras mediante el valor de masa ósea en estos pacientes no parece una recomendación adecuada.

- El uso de escalas de riesgo de fracturas disponibles no tienen en cuenta el efecto de la DM2 y de las complicaciones de esta que se han visto asociadas con un mayor riesgo de fracturas.
- Otro de los aspectos que debemos considerar a la hora de valorar el riesgo de fractura en pacientes con DM2 es el tratamiento farmacológico de dicha enfermedad.

Por tanto, en nuestro caso, ante una paciente con DM2 con una baja masa ósea, con presencia de factores de riesgo de fractura (edad, sexo y antecedente familiar de fractura de cadera) y presencia de complicaciones de la DM2 asociadas a un mayor riesgo de fracturas (mal control metabólico, neuropatía, retinopatía y cataratas), deberíamos habernos planteado la necesidad de iniciar un tratamiento frente a la osteoporosis con el objetivo de prevenir fracturas.

## Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

Carolina Giráldez-García<sup>1,2</sup>, Luis Ávila<sup>3</sup>, Francisco Carramiñana<sup>4</sup>, José Luis Torres<sup>5</sup>, María Jesús Bedoya<sup>6</sup>, José Mancera<sup>7</sup>, Francisco Javier Martínez<sup>8</sup>, Ramón Macía<sup>9</sup>, Luisa Gutiérrez<sup>10</sup>, Miguel Ángel Gutiérrez<sup>11</sup>, María José Mansilla<sup>12</sup>, Jesús Torrecilla<sup>13</sup>, Rosario Serrano<sup>12</sup>, Francisco Javier García-Soidán<sup>14</sup>, Enrique Regidor<sup>1,2,15</sup>, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS\*

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid.

<sup>3</sup>Consultorio Almachar, Málaga. <sup>4</sup>Centro de Salud San Roque, Badajoz. <sup>5</sup>Centro de Salud Rodríguez Paterna, Logroño, La Rioja. <sup>6</sup>Centro de Salud Hereza, Madrid. <sup>7</sup>Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga. <sup>8</sup>Centro de Salud Federica Montseny, Madrid. <sup>9</sup>Centro de Salud Rocas Montevil, Gijón, Asturias. <sup>10</sup>Centro de Salud Beraun, Errenteria, Guipúzcoa. <sup>11</sup>Centro de Salud Ávila Suroeste, Ávila. <sup>12</sup>Centro de Salud Martín de Vargas, Madrid. <sup>13</sup>Centro de Salud Bombarda-Monsalud, Zaragoza. <sup>14</sup>Centro de Salud Porriño, Pontevedra. <sup>15</sup>CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid

### RESUMEN

**Introducción.** En 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el estudio PREDAPS con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes en individuos con prediabetes e identificar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. En la etapa basal se incluyeron 2022 participantes y se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. Durante el año 2014 se realizó la segunda visita de seguimiento. El objetivo del presente trabajo es mostrar los principales resultados obtenidos al segundo año de seguimiento y evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de diabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes.

**Metodología.** Durante el año 2014, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los participantes del estudio PREDAPS a los que se había incluido en la etapa basal para realizar la segunda visita de seguimiento. A partir de los datos registrados se evaluó la presencia de cambios estadísticamente significativos entre las estimaciones de los diversos factores de riesgo en la etapa basal y en la visita de seguimiento. La evaluación se efectuó utilizando el test de McNemar en las variables cualitativas y la prueba *t* de Student para datos apareados en las variables cuantitativas. Se estimó la tasa de incidencia de diabetes y la tasa de incidencia

de algún evento cardiovascular en cada cohorte. También se estimó el porcentaje de pacientes que normalizó las cifras de glucemia en 2014. Finalmente, en la cohorte de sujetos con prediabetes se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de diabetes, estimando *hazard ratios* mediante modelos de regresión de Cox.

**Resultados.** Un total de 1799 participantes realizaron la visita del segundo año de seguimiento (el 89 % de los incluidos en la etapa basal): 751 de la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 1048 de la cohorte con prediabetes. En relación con la etapa basal, el hábito tabáquico se redujo en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, y el porcentaje de sujetos que consume alguna cantidad de alcohol disminuyó en la cohorte de sujetos con prediabetes. El valor medio de glucemia en ayunas y de hemogloblina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) aumentó en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y no cambió en la cohorte de sujetos con prediabetes. Los valores medios de colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad disminuyeron en ambas cohortes. La incidencia de diabetes al segundo año de seguimiento fue de 0,1 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,1 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de eventos cardiovasculares fue de 0,7 casos por cada 100 personas-año en sujetos sin alteraciones del metabolismo

de la glucosa y de 0,9 casos por cada 100 personas-año en los sujetos con prediabetes. Un 18,8 % de los sujetos con prediabetes en la etapa basal ha evolucionado a normoglucemia al segundo año de seguimiento. En la cohorte de sujetos con prediabetes, la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre el 5,7 y el 6,4 %), tener hipertensión arterial, los niveles bajos de c-HDL, la obesidad abdominal, la ausencia del consumo diario de frutas y el consumo de alguna cantidad de alcohol se asociaron de manera independiente con el desarrollo de diabetes, con *hazard ratios* (intervalos de confianza del 95 %) de 4,32 (1,98-9,44); 2,04 (1,17-3,56); 1,73 (1,10-2,72); 2,14 (1,20-3,81); 1,68 (1,07-2,64) y 0,58 (0,37-0,91), respectivamente.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos al segundo año de seguimiento de los participantes del estudio PREDAPS confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares. En la cohorte de sujetos con prediabetes, la presencia de dos criterios de prediabetes, hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas han sido los factores asociados a mayor riesgo de aparición de diabetes al segundo año de seguimiento, mientras que el consumo de alguna cantidad alcohol se presenta como un factor protector. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la diabetes.

## INTRODUCCIÓN

La prediabetes podría ser un estado clínico detectable en la historia natural de la diabetes mellitus (DM). El término prediabetes es comúnmente utilizado para referirse a personas que tienen niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero inferiores a los niveles de diagnóstico de DM. Los criterios actuales que establece la American Diabetes Association (ADA) para definir esta categoría de riesgo aumentado para el desarrollo de DM son:

- Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl (glucemia basal alterada).
- Concentración de glucemia entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (intolerancia a la glucosa).
- Hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) entre 5,7 y 6,4 %<sup>1</sup>.

Diversos estudios han señalado el estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM<sup>2,3</sup>. Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM cada año<sup>4</sup>, y el 70 % desarrollará DM a lo largo de su vida<sup>5</sup>. Estudios longitudinales realizados en España con la finalidad de

determinar factores de riesgo asociados a la incidencia de DM también coinciden en señalar a las diferentes categorías de prediabetes como factores fuertemente predictores de su aparición<sup>6-8</sup>.

Por otro lado, no todos los sujetos con prediabetes evolucionan a DM: un porcentaje importante puede permanecer en ese estado por largo tiempo, mientras que otros pueden revertir al estado de normoglucemia<sup>4,9</sup>. Algunos estudios han demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida realizadas en personas con alto riesgo de desarrollo de DM pueden reducir la incidencia de DM o retrasar su aparición<sup>10-12</sup>.

Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos con prediabetes como grupo de riesgo de desarrollo de DM, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició en el año 2012 el estudio PREDAPS: Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud. La finalidad de este estudio es determinar la incidencia de DM en individuos con prediabetes e identificar en este grupo de riesgo los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones<sup>13</sup>.

El estudio PREDAPS se ha diseñado como un estudio observacional y prospectivo que pretende evaluar anualmente, durante al menos cinco años, a un total de 2022 participantes. Estos sujetos fueron seleccionados durante el año 2012 por 125 médicos de Atención Primaria en los centros de Atención Primaria de Salud de las 17 comunidades autónomas donde estos médicos llevan a cabo su práctica clínica habitual. En la etapa basal se formaron dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. La cohorte de sujetos con prediabetes está formada por sujetos que en el momento de su inclusión en el estudio presentaban niveles de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl y/o HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %, y la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa está formada por sujetos con niveles de glucemia en ayunas inferiores a 100 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> inferiores a 5,7 %<sup>14</sup>. Durante la entrevista en la etapa basal se recogió información de cada participante sobre antecedentes médicos familiares y personales, tratamiento farmacológico, hábitos de alimentación y actividad física y consumo de alcohol y de tabaco. Asimismo, se obtuvieron diversos parámetros analíticos y se realizó un examen físico que registró cifras de presión arterial y medidas antropométricas.

De los sujetos que fueron incluidos en el estudio en la etapa basal realizada en 2012, el 48,6 % de los participantes eran hombres. La edad media de los sujetos sin alteraciones del

metabolismo de la glucosa fue de 56,8 años y la de los sujetos con prediabetes de 59,4 años. En relación con el tipo de prediabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes, el 21,5 % tenía solo glucemia basal alterada, el 26,7 % tenía solo la HbA<sub>1c</sub> alterada y el resto (51,9 %) presentaba ambos parámetros alterados. Con respecto a los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, los sujetos con prediabetes evidenciaron mayor prevalencia de antecedentes de DM en familiares de primer grado, sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia. Los resultados detallados obtenidos en la etapa basal están publicados en García-Soidán et al.<sup>15</sup>.

El presente trabajo comunica los resultados obtenidos en el segundo año de seguimiento de ambas cohortes. Concretamente, los objetivos son dar a conocer la distribución de las visitas realizadas y no realizadas según diversas características de los pacientes, comparar las características de los participantes que han completado la segunda visita con las características que mostraban esos pacientes en la etapa basal y estimar la incidencia de DM tipo 2 y de eventos cardiovasculares. Asimismo, se pretende evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de DM en la cohorte de sujetos con prediabetes.

## METODOLOGÍA

Durante el año 2014, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los pacientes que cada uno de ellos había incluido en la etapa basal con el fin de evaluar el estado de conversión a DM y registrar los cambios que se hubiesen podido producir en algunas variables. Con la información obtenida de la historia clínica de cada participante y de la entrevista y el examen físico realizado en esta visita de seguimiento, los investigadores cumplieron el cuestionario de recogida de datos en la plataforma telemática alojada en la web de la redGDPS ([www.redgdps.org](http://www.redgdps.org)).

## Variables

Las variables recogidas en el cuestionario de la segunda visita de seguimiento se organizaron en siete secciones:

1. **Estado vital.** En caso de fallecimiento se registró la fecha y el código de la causa de defunción. Además, en los casos en que no se pudo completar la visita, se registró el motivo.
2. **Nuevos diagnósticos.** Se registró la aparición o no de los siguientes eventos: DM, eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria), revascularización periférica, revascularización del tronco supraaórtico, hospita-

lización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia intracra-Neal o isquemia cerebral transitoria), arteriopatía periférica sintomática, amputación, nefropatía, neuropatía y retinopatía.

3. **Tratamiento farmacológico actual.** Se registró información de 37 grupos de medicamentos.
4. **Examen físico y medidas antropométricas.** Se midió la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la frecuencia cardíaca, el peso corporal y la circunferencia de la cintura.
5. **Parámetros analíticos.** Se determinaron los niveles de glucemia en ayunas, HbA<sub>1c</sub>, perfil lipídico (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y triglicéridos), hemoglobina, creatinina en plasma y cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina matutina. Se estimó el filtrado glomerular mediante la fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y de Cockcroft-Gault<sup>16</sup>.
6. **Hábitos.** Se recogió información sobre el número de comidas (desayuno, comida y cena) que el paciente efectúa en un día normal, tipo de desayuno, frecuencia con que realiza la comida principal fuera de casa, frecuencia del consumo de verduras o ensaladas, frecuencia del consumo de frutas, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física en el tiempo libre.
7. **Apoyo psicosocial.** Se completó la escala de soledad de seis ítems de De Jong Gierveld<sup>17</sup>.

En función de que se llevase a cabo o no la visita de seguimiento y de la existencia de fallecimientos, cada sujeto incluido en la etapa basal se asignó a alguna de las siguientes tres categorías al segundo año de seguimiento: visita realizada, fallecido y visita no realizada.

En cada paciente se estimó la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo, tanto en la visita de la etapa basal como en la segunda visita de seguimiento. Concretamente, se consideró que un paciente era hipertenso si la presión arterial sistólica resultaba superior o igual a 140 mmHg, la presión arterial diastólica era superior o igual a 90 mmHg, estaba en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o tenía antecedentes personales de HTA. En relación con el perfil lipídico, se definió hipercolesterolemia como colesterol sérico total mayor de 200 mg/dl, niveles bajos de c-HDL como c-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, e hipertrigliceridemia como nivel sérico de triglicéridos mayor de 200 mg/dl. Se clasificó a un paciente con obesidad general si el índice de masa corporal

era igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, y con obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era mayor de 102 cm en hombres o mayor de 88 cm en mujeres. En relación con el hábito tabáquico, cada paciente se asignó a una de las dos siguientes categorías: fumador, si fumaba (diaria o no diariamente), y no fumador, si era exfumador o nunca había fumado. Con respecto al consumo de alcohol, cada paciente se clasificó en dos categorías: consumidor de alguna cantidad de alcohol, si bebía alcohol (diaria o no diariamente), y no consumidor de alcohol, si nunca había bebido alcohol o si bebía pero dejó de hacerlo. Por lo que se refiere a los hábitos alimentarios, se consideró ausencia de desayuno o desayuno incompleto cuando el paciente decía que no desayunaba o que desayunaba diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur. Se clasificó la frecuencia de consumo de frutas y la frecuencia de consumo de verduras en dos categorías: ausencia y presencia de consumo diario. Finalmente, se consideró que un sujeto no realizaba actividad física si no hacía ejercicio debido a que ocupaba el tiempo libre en actividades completamente sedentarias.

Durante la visita de seguimiento, se consideró que un paciente había desarrollado DM si aparecía registrada la DM como nuevo diagnóstico por parte del médico. Asimismo, se consideró que un paciente había desarrollado un evento cardiovascular si aparecía registrado como nuevo diagnóstico alguno de los siguientes: eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria) y arteriopatía periférica sintomática.

### Análisis estadístico

En primer lugar se estimó el número y el porcentaje de participantes que efectuaron la segunda visita de seguimiento. Esta estimación se realizó tanto para el conjunto de participantes como desagregada por sexo, edad, comunidad autónoma donde se hizo la visita, cohorte de pacientes y tipo de prediabetes.

Luego, en cada una de las dos cohortes de pacientes, y tanto para la visita de la etapa basal como para la visita de seguimiento de 2014, se estimó el porcentaje de pacientes que presentaba los siguientes factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de DM: HTA, obesidad general, obesidad abdominal, consumo de tabaco, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. La significa-

ción estadística de la diferencia entre los porcentajes estimados para la visita basal y los porcentajes estimados para la segunda visita de seguimiento se calculó mediante el test de McNemar. También se comparó en cada cohorte de pacientes los parámetros analíticos determinados en la visita basal y en la visita de seguimiento de 2014. Para ello se determinó el valor medio de cada parámetro en la visita de la etapa basal y en la segunda visita de seguimiento, y se evaluó (mediante la prueba *t* de Student para datos apareados) la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre una y otra visita. Además, en cada uno de los tres grupos de pacientes con prediabetes se estimó el porcentaje que a los dos años de seguimiento había normalizado sus cifras de glucemia en ayunas y HbA<sub>1c</sub> y que, por tanto, no cumplía los criterios de prediabetes.

Posteriormente, se estimó la tasa de incidencia de DM y de eventos cardiovasculares al segundo año de seguimiento y se expresó el resultado en casos por cada 100 personas-año.

Finalmente, en la cohorte de sujetos prediabéticos se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de DM. La medida de la asociación utilizada fue la *hazard ratio* (HR) calculada a través de modelos de regresión de Cox. En primer lugar, mediante análisis bivariable se estimó la asociación con el desarrollo de DM de cada uno de los siguientes factores: sexo, edad, nivel educativo, antecedentes familiares de DM, tipo de prediabetes, HTA, hipercolesterolemia, niveles bajos de c-HDL, hipertrigliceridemia, obesidad general, obesidad abdominal, consumo de tabaco, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. Y, en segundo lugar, se llevó a cabo un análisis multivariable en el que se incluyeron todos esos factores con el objeto de comprobar cuál de ellos mostraba una asociación independiente con la aparición de DM.

## RESULTADOS

De los 2022 participantes incluidos en la etapa basal, 1759 (87,0 %) han realizado las dos visitas de seguimiento y 1902 (94,1 %) han efectuado al menos una de las visitas de seguimiento.

### Segunda visita de seguimiento

Durante el año 2014, el porcentaje global de participantes que realizó la visita de seguimiento fue el 89 % (*n* = 1799),



el 10,3 % ( $n = 208$ ) no realizó la segunda visita y el 0,7 % ( $n = 15$ ) corresponde a participantes que fallecieron durante el período de seguimiento (tabla 1). El porcentaje global de participantes es similar en hombres (88,8 %) y mujeres (89,1 %). Entre los grupos de edad existen diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ). El grupo de 30 a 49 años de edad presenta el porcentaje más bajo de participación (84,5 %). De los 15 participantes que fallecieron durante los dos años de seguimiento, 9 pertenecían al grupo de 65 a 74 años de edad.

La distribución de los participantes, según hayan realizado o no a la visita de seguimiento en 2013, por cada comunidad autónoma donde se efectúa la visita se presenta en la tabla 2. Cantabria y La Rioja son las comunidades donde se ha realizado el seguimiento del 100 % de los participantes incluidos en la etapa basal. En Castilla-La Mancha y la Comunidad Valenciana el porcentaje de visitas no realizadas supera el 30 %.

El 89,6 % de sujetos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y el 88,5 % de

**Tabla 1.** Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el segundo año de seguimiento, por sexo y por edad

Sexo y edad	Etapa basal (2012)		Segundo año de seguimiento (2014)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
<b>SEXO</b>								
Ambos sexos	2022	(100,0)	1799	(89,0)	15	(0,7)	208	(10,3)
Mujeres	1039	(100,0)	926	(89,1)	4	(0,4)	109	(10,5)
Hombres	983	(100,0)	873	(88,8)	11	(1,1)	99	(10,1)
<b>EDAD</b>								
30 a 49 años	388	(100,0)	328	(84,5)	2	(0,5)	58	(14,9)
50 a 64 años	999	(100,0)	900	(90,1)	4	(0,4)	95	(9,5)
65 a 74 años	635	(100,0)	571	(89,9)	9	(1,4)	55	(8,7)

**Tabla 2.** Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el segundo año de seguimiento, por comunidad autónoma donde se realiza la visita

Comunidad autónoma	Etapa basal (2012)		Segundo año de seguimiento (2014)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
Andalucía	145	(100,0)	132	(91,0)	1	(0,7)	12	(8,3)
Aragón	105	(100,0)	102	(97,1)	1	(1,0)	2	(1,9)
Principado de Asturias	45	(100,0)	44	(97,8)	0	(0,0)	1	(2,2)
Islas Baleares	34	(100,0)	31	(91,2)	1	(2,9)	2	(5,9)
Canarias	148	(100,0)	140	(94,6)	1	(0,7)	7	(4,7)
Cantabria	19	(100,0)	19	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Castilla-La Mancha	8	(100,0)	4	(50,0)	0	(0,0)	4	(50,0)
Castilla y León	87	(100,0)	86	(98,9)	0	(0,0)	1	(1,1)
Cataluña	326	(100,0)	304	(93,3)	1	(0,3)	21	(6,4)
País Vasco	105	(100,0)	84	(80,0)	0	(0,0)	21	(20,0)
Extremadura	93	(100,0)	81	(87,1)	2	(2,2)	10	(10,8)
Galicia	76	(100,0)	69	(90,8)	0	(0,0)	7	(9,2)
Comunidad de Madrid	487	(100,0)	433	(88,9)	5	(1,0)	49	(10,1)
Región de Murcia	99	(100,0)	81	(81,8)	0	(0,0)	18	(18,2)
Comunidad Foral de Navarra	59	(100,0)	56	(94,9)	1	(1,7)	2	(3,4)
La Rioja	40	(100,0)	40	(100,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Comunidad Valenciana	146	(100,0)	93	(63,7)	2	(1,4)	51	(34,9)

## Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

sujetos en la cohorte de pacientes con prediabetes hicieron la segunda visita de seguimiento (tabla 3). La distribución de visitas realizadas en la cohorte de pacientes con prediabetes según el tipo de prediabetes se muestra en la tabla 4. En ella se puede observar que los pacientes con HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 % y glucemia normal tienen un porcentaje mayor de visitas realizadas (91,5 %).

### Cambios en las características de los participantes

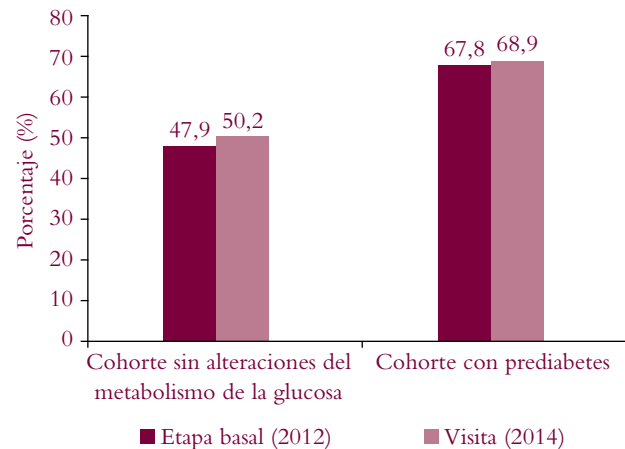
En la figura 1 se observa que el porcentaje de pacientes con HTA ha aumentado en relación con el del 2012, siendo la diferencia entre la etapa basal y la segunda visita de seguimiento estadísticamente no significativa en ambas cohortes. En cuanto a la obesidad, tanto el porcentaje de pacientes con obesidad general (figura 2) como el porcentaje de pacientes con obesidad abdominal (figura 3) se han visto incrementados durante el segundo año de seguimiento en ambas cohortes, si bien estos cambios no son estadísticamente significativos en ninguna de las dos cohortes.

Con respecto a los hábitos (tabla 5), se observa que, entre la visita realizada en la etapa basal y la segunda visita de seguimiento, el hábito tabáquico ha disminuido en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, y el porcentaje de sujetos que consumen alguna cantidad de alcohol ha disminuido en la cohorte de sujetos con prediabetes. En los hábitos de alimentación y actividad física no se

han producido cambios estadísticamente significativos entre las visitas de 2012 y 2014 en ninguna de las dos cohortes.

Al comparar los parámetros analíticos (tabla 6) se puede observar que existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones realizadas en la etapa ba-

**Figura 1.** Porcentaje<sup>a</sup> de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial<sup>b</sup> según cohorte



<sup>a</sup>No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

<sup>b</sup>Hipertensión arterial definida como: presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg, presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

**Tabla 3.** Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el segundo año de seguimiento, en las dos cohortes de pacientes

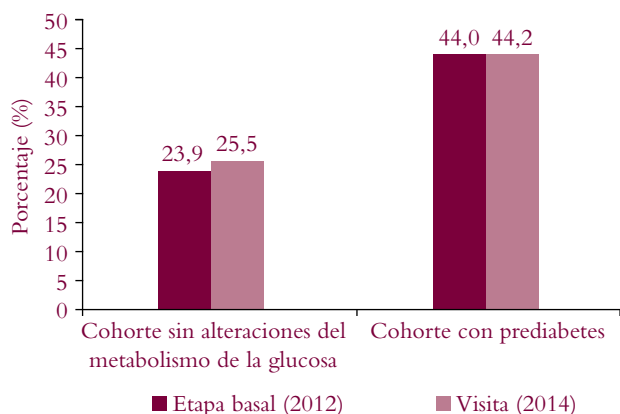
Cohorte de pacientes	Etapa basal (2012)		Segundo año de seguimiento (2014)					
	n	(%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	838	(100,0)	751	(89,6)	7	(0,8)	80	(9,5)
Pacientes con prediabetes	1184	(100,0)	1048	(88,5)	8	(0,7)	128	(10,8)

**Tabla 4.** Distribución de los participantes del estudio PREDAPS según hayan realizado o no la visita en el segundo año de seguimiento, en los tres grupos de pacientes con prediabetes

Tipo de prediabetes	Etapa basal (2012)		Segundo año de seguimiento (2014)					
	n	(%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	316	(100,0)	289	(91,5)	2	(0,6)	25	(7,9)
Glucemia: 100-125 mg/dl	254	(100,0)	223	(87,8)	1	(0,4)	30	(11,8)
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 % y glucemia: 100-125 mg/dl	614	(100,0)	536	(87,3)	5	(0,8)	73	(11,9)

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c.

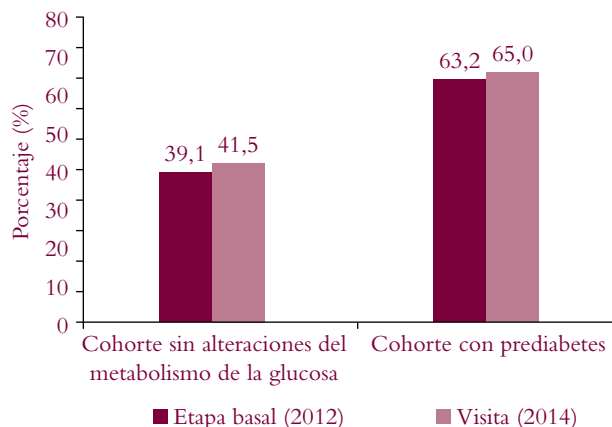
**Figura 2.** Porcentaje<sup>a</sup> de participantes del estudio PREDAPS con obesidad general<sup>b</sup> según cohorte



<sup>a</sup>No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

<sup>b</sup>Obesidad general definida como índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

**Figura 3.** Porcentaje<sup>a</sup> de participantes del estudio PREDAPS con obesidad abdominal<sup>b</sup> según cohorte



<sup>a</sup>No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

<sup>b</sup>Obesidad abdominal definida como circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

**Tabla 5.** Hábitos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el segundo año de seguimiento. Porcentajes en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la *p* que compara la diferencia de porcentajes en cada cohorte

Hábitos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
	Etapa basal (2012)		Visita (2014)		Etapa basal (2012)		Visita (2014)	
	<i>n</i>	%	%	<i>p</i>	<i>n</i>	%	%	<i>p</i>
Consumo de tabaco	749	21,4	19,0	0,018	1037	16,1	14,9	NS
Consumo de alguna cantidad de alcohol	747	64,4	62,9	NS	1030	67,1	64,0	0,021
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto <sup>a</sup>	748	10,4	9,9	NS	1038	13,6	12,2	NS
Ausencia de consumo diario de frutas	749	21,8	22,6	NS	1037	22,6	21,4	NS
Ausencia de consumo diario de verduras	749	43,3	43,0	NS	1038	43,4	43,8	NS
Inactividad física en el tiempo libre	747	23,3	22,1	NS	1035	25,7	27,9	NS

<sup>a</sup>Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.

NS: diferencia estadística no significativa.

sal y las realizadas en la segunda visita de seguimiento. Tanto el valor medio de la glucemia en ayunas como el valor medio de la HbA<sub>1c</sub> determinados en 2014 han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y no han cambiado en la cohorte de pacientes con prediabetes. En el perfil lipídico, se aprecia una disminución estadísticamente significativa, entre las visitas de 2012 y 2014, en los valores medios de colesterol total, c-HDL y c-LDL en ambas cohortes. En la cohorte de sujetos con prediabetes se evidencia una disminución del valor medio de filtrado glomerular, que es estadísticamente significativa para la estimación realizada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

Del total de pacientes con prediabetes en la etapa basal, un 18,8 % ha normalizado las cifras de glucemia y HbA<sub>1c</sub>

en las determinaciones realizadas en 2014; es decir, no presenta ningún criterio de prediabetes. En la figura 4 se puede ver que dicho porcentaje es menor (7,8 %) en los pacientes que mostraban ambas alteraciones en 2012. En los pacientes con una sola alteración en la etapa basal, el porcentaje oscila entre el 29,0 % en el grupo que presentaba solo alteración de la HbA<sub>1c</sub> y el 31,7 % en el grupo que presentaba solo alteración de la glucemia.

### Incidencia de diabetes y eventos cardiovasculares

Durante los dos primeros años de seguimiento ha aparecido un total de 104 casos de DM, 2 en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 102 en sujetos

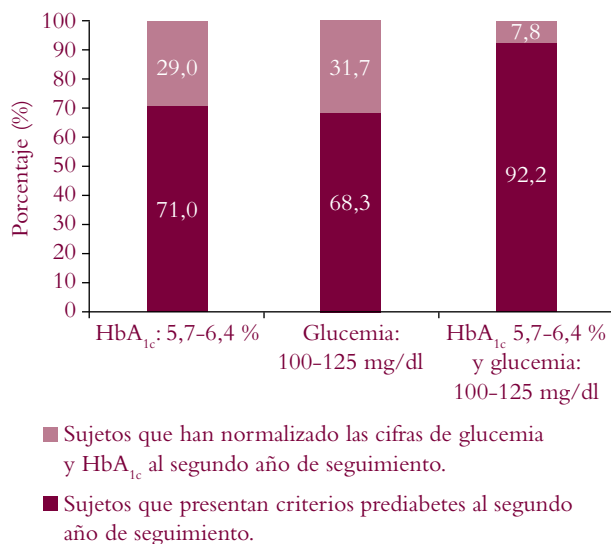
## Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

**Tabla 6.** Parámetros analíticos de los participantes en el estudio PREDAPS que han realizado la visita en el segundo año de seguimiento. Medias en la etapa basal y en la visita de seguimiento y valor de la *p* que compara la diferencia de medias en cada cohorte

Parámetros analíticos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
	Etapa basal (2012)		Visita (2014)		Etapa basal (2012)		Visita (2014)	
	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>
Glucemia en ayunas (mg/dl)	745	87,2	88,8	< 0,001	1034	105,1	105,0	NS
HbA <sub>1c</sub> (%)	745	5,3	5,4	< 0,001	1033	5,8	5,8	NS
<b>PERFIL LIPÍDICO</b>								
Colesterol (mg/dl)	745	211,2	203,2	< 0,001	1033	209,5	200,2	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	738	58,8	57,8	0,009	1018	54,2	53,3	0,005
c-LDL (mg/dl)	731	129,8	122,8	< 0,001	1016	128,5	119,5	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	738	112,4	112,3	NS	1033	132,3	135,7	NS
Hemoglobina (g/dl)	739	14,4	14,4	NS	1018	14,5	14,4	< 0,001
Creatinina en plasma (mg/dl)	745	0,83	0,83	NS	1030	0,84	0,84	NS
<b>FILTRADO GLOMERULAR</b>								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	745	90,7	90,8	NS	1030	91,5	90,3	NS
Estimación Cockcroft-Gault (ml/min)	742	96,1	95,6	NS	1024	103,6	100,9	0,001

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NS: diferencia estadística no significativa.

**Figura 4.** Porcentaje de sujetos que cumplen criterios de prediabetes y porcentaje de sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) al segundo año de seguimiento, en cada grupo de sujetos con prediabetes en la etapa basal



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c.

con prediabetes (tabla 7). La tasa de incidencia de DM es de 0,1 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,1 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. Los dos casos de DM de la cohorte de sujetos sin

**Tabla 7.** Tasa de incidencia de diabetes al segundo año de seguimiento en cada cohorte de pacientes

COHORTE	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (casos por 100 personas-año)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	2	1766	0,1
Pacientes con prediabetes	102	2496	4,1

alteraciones del metabolismo de la glucosa aparecieron en hombres del grupo de 50 a 64 años de edad.

En la tabla 8 se puede observar que la tasa de incidencia de DM en la cohorte de sujetos con prediabetes es mayor en hombres que en mujeres, y es bastante similar en los tres grupos de edad. En relación con el tipo de prediabetes, la tasa de incidencia es mayor (6,6 casos por cada 100 personas-año) en el grupo de pacientes con ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %), al compararla con los grupos que presentan una sola alteración.

Un total de 34 pacientes ha padecido algún evento cardiovascular durante los dos primeros años de seguimiento, 12 de ellos pertenecen a la cohorte de sujetos sin

alteraciones del metabolismo de la glucosa y 22 a la cohorte de sujetos con prediabetes. La tasa de incidencia es de 0,7 y 0,9 casos por cada 100 personas-año, respectivamente. En la tabla 9 se puede comprobar que en ambas cohortes la tasa de incidencia es mayor en hombres y en el grupo de edad de 65 a 74 años.

**Tabla 8.** Tasa de incidencia de diabetes al segundo año de seguimiento en la cohorte de sujetos con prediabetes, según sexo, edad y tipo de prediabetes

	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (casos por 100 personas-año)
<b>SEXO</b>			
Mujeres	48	1238	3,9
Hombres	54	1257	4,3
<b>EDAD</b>			
30 a 49 años	17	401	4,2
50 a 64 años	50	1239	4,0
65 a 74 años	35	856	4,1
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>			
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	7	677	1,0
Glucemia: 100-125 mg/dl	11	552	2,0
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 % y glucemia: 100-125 mg/dl	84	1267	6,6

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c.

**Tabla 9.** Tasa de incidencia (casos por cada 100 personas-año) de eventos cardiovasculares\* al segundo año de seguimiento en cada cohorte de pacientes por sexo y edad

	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Cohorte con prediabetes
<b>SEXO</b>		
Ambos sexos	0,7	0,9
Mujeres	0,2	0,3
Hombres	1,2	1,4
<b>EDAD</b>		
30 a 49 años	0,0	0,2
50 a 64 años	0,5	0,7
65 a 74 años	1,7	1,4

\*Evento cardiovascular definido como nuevo diagnóstico de eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria) y arteriopatía periférica sintomática.

### Factores asociados al desarrollo de diabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes

Los resultados de los análisis bivariable de los factores sociodemográficos (sexo, edad y nivel educativo) no sugieren la existencia de asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la incidencia de DM al segundo año de seguimiento (tabla 10).

**Tabla 10.** Factores sociodemográficos en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos al segundo año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
<b>SEXO</b>		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,04	(0,70-1,54)
<b>EDAD</b>		
30 a 49 años	1,00	-
50 a 64 años	0,94	(0,54-1,63)
65 a 74 años	0,93	(0,52-1,66)
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>		
Educación inferior-secundaria	1,00	-
Educación secundaria-superior	0,77	(0,50-1,19)

HR: hazard ratio; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

En la tabla 11 se puede observar que los antecedentes familiares de DM se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DM (HR: 1,53; intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %]: 1,03-2,28). También se asocia a un mayor riesgo el hecho de pertenecer a la categoría de prediabetes que presenta ambas alteraciones (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %), cuya HR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la HbA<sub>1c</sub> alterada es 5,90 (IC del 95 %: 2,72-12,77).

**Tabla 11.** Antecedentes familiares de diabetes y tipo de prediabetes en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos al segundo año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES</b>		
No	1,00	-
Sí	1,53	(1,03-2,28)
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>		
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	1,00	-
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,79	(0,69-4,61)
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	5,90	(2,72-12,77)

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c; HR: hazard ratio; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.



## Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

En los análisis bivariable de comorbilidad y obesidad (tabla 12), la HTA y los niveles bajos de c-HDL muestran asociación con el desarrollo DM, con HR de 2,57 (IC del 95 %: 1,51-4,39) y 1,80 (IC del 95 %: 1,20-2,71), respectivamente. También se asocia a un mayor riesgo de DM la obesidad general (HR: 1,78; IC del 95 %: 1,20-2,64) y la obesidad abdominal (HR: 2,61; IC del 95 %: 1,60-4,25).

Finalmente, en la tabla 13 se observa que el consumo de alguna cantidad de alcohol se asocia con un menor riesgo de DM (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,40-0,89) y la ausencia del consumo diario de frutas con un mayor riesgo

**Tabla 12.** Comorbilidad y obesidad en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos al segundo año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
<b>COMORBILIDAD</b>		
<b>Hipertensión arterial<sup>a</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	2,57	(1,51-4,39)
<b>Hipercolesterolemia<sup>b</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	0,91	(0,62-1,35)
<b>Niveles bajos de c-HDL<sup>c</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,80	(1,20-2,71)
<b>Hipetrigliceridemia<sup>d</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,10	(0,62-1,97)
<b>OBESIDAD</b>		
<b>General<sup>e</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,78	(1,20-2,64)
<b>Abdominal<sup>f</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	2,61	(1,60-4,25)

<sup>a</sup>Hipertensión arterial: presión arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg, presión arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

<sup>b</sup>Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.

<sup>c</sup>Niveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

<sup>d</sup>Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

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

<sup>f</sup>Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HR: *hazard ratio*; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

**Tabla 13.** Hábitos en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos al segundo año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
<b>HÁBITOS</b>		
<b>Consumo de tabaco</b>		
No	1,00	-
Sí	0,79	(0,44-1,42)
<b>Consumo de alguna cantidad de alcohol</b>		
No	1,00	-
Sí	0,60	(0,40-0,89)
<b>Ausencia de desayuno o desayuno incompleto<sup>a</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,14	(0,66-1,98)
<b>Ausencia de consumo diario de frutas</b>		
No	1,00	-
Sí	1,62	(1,06-2,47)
<b>Ausencia de consumo diario de verduras</b>		
No	1,00	-
Sí	0,93	(0,62-1,38)
<b>Inactividad física</b>		
No	1,00	-
Sí	1,24	(0,81-1,90)

<sup>a</sup>Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.

HR: *hazard ratio*; IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

de aparición de esta enfermedad (HR: 1,62; IC del 95 %: 1,06-2,47).

Los resultados del análisis multivariable se muestran en la tabla 14. Después de ajustar por todas las variables incluidas en la tabla, los factores que se asocian de manera independiente con mayor riesgo de aparición de DM a los dos años de seguimiento son la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %), HTA, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas. Por su parte, el consumo de alguna cantidad de alcohol se asocia con un menor riesgo de desarrollo de DM.

## DISCUSIÓN

En la segunda visita de seguimiento del estudio PREDAPS hemos alcanzado un alto porcentaje de participación. Sin embargo, este porcentaje ha disminuido en 3 puntos porcentuales con respecto a la visita del año 2013<sup>18</sup>. Entre las razones que han impedido la realización de la visita al total de

**Tabla 14.** Análisis multivariable de la relación entre diversos factores en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes prediabéticos al segundo año de seguimiento

	HR	IC del 95 %
SEXO ( <i>hombre vs. mujer</i> )	1,53	(0,96-2,43)
<b>EDAD</b>		
30 a 49 años	1,00	
50 a 64 años	0,85	(0,47-1,52)
65 a 74 años	0,78	(0,41-1,49)
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>		
Educación ( <i>secundaria y superior vs. inferior a secundaria</i> )	0,91	(0,57-1,43)
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		
Diabetes mellitus ( <i>sí vs. no</i> )	1,43	(0,95-2,15)
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>		
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,00	
HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	1,50	(0,57-3,90)
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> : 5,7-6,4 %	4,32	(1,98-9,44)
<b>COMORBILIDAD</b>		
Hipertensión arterial <sup>a</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	2,04	(1,17-3,56)
Hipercolesterolemia <sup>b</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,14	(0,75-1,72)
Niveles bajos de c-HDL <sup>c</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,73	(1,10-2,72)
Hipetrigliceridemia <sup>d</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	0,82	(0,44-1,54)
<b>OBESIDAD</b>		
General <sup>e</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	0,95	(0,60-1,51)
Abdominal <sup>f</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	2,14	(1,20-3,81)
<b>HÁBITOS</b>		
Consumo de tabaco ( <i>sí vs. no</i> )	0,76	(0,42-1,41)
Consumo de alguna cantidad de alcohol ( <i>sí vs. no</i> )	0,58	(0,37-0,91)
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto <sup>g</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,04	(0,59-1,84)
Ausencia de consumo diario de frutas ( <i>sí vs. no</i> )	1,68	(1,07-2,64)
Ausencia de consumo diario de verduras ( <i>sí vs. no</i> )	0,81	(0,54-1,23)
Inactividad física ( <i>sí vs. no</i> )	1,00	(0,64-1,58)

<sup>a</sup>Hipertensión arterial: presión arterial sistólica  $\geq$  140 mmHg, presión arterial diastólica  $\geq$  90 mmHg, en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

<sup>b</sup>Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.

<sup>c</sup>Niveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

<sup>d</sup>Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

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

<sup>f</sup>Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

<sup>g</sup>Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad;

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A1c; HR: *hazard ratio*;

IC del 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

pacientes incluidos en la etapa basal, se encuentran: la dificultad para localizar a algunos pacientes que han cambiado de domicilio, la presencia de alguna condición clínica señalada en los criterios de exclusión, el rechazo de otros pacientes a efectuar la visita y el abandono del estudio de algún investigador. En el grupo de 30 a 49 años de edad, el porcentaje de visitas realizadas fue inferior al 85 %. Esto puede deberse a que las causas de la ausencia de participación comunicadas por algunos de los investigadores que no lograron completar la visita de seguimiento, como los cambios de residencia y la maternidad, son más frecuentes a edades más jóvenes.

### Cambios en las características de los participantes

La prevalencia de HTA y obesidad al segundo año de seguimiento es ligeramente mayor en ambas cohortes con respecto a la visita de la etapa basal, pero este cambio no llega a ser significativo. A diferencia de la visita de 2013, en esta segunda visita sí se han evidenciado algunos cambios en los hábitos de los pacientes. Concretamente, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol han disminuido en ambas cohortes de pacientes. La disminución del consumo de tabaco ha sido estadísticamente significativa en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y la disminución del consumo de alcohol ha sido estadísticamente significativa en la cohorte de pacientes con prediabetes. En cambio, en los hábitos relacionados con la alimentación y en la inactividad física no se han producido cambios significativos.

En relación con los parámetros analíticos, tanto el valor medio de la glucemia en ayunas como el valor medio de la HbA<sub>1c</sub> en esta visita de 2014 han aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, mientras que no han cambiado en la cohorte de pacientes con prediabetes. Esta ausencia de cambios en la cohorte de pacientes con prediabetes puede deberse al uso de fármacos hipoglucemiantes que recibe el 6,4 % de estos pacientes u otras intervenciones realizadas en el ámbito de la práctica clínica diaria dirigidas a normalizar esos parámetros. En cambio, en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, ese tipo de intervenciones no se habrían producido. Por otro lado, en ambas cohortes han disminuido, con respecto a la visita de la etapa basal, los valores medios de colesterol total, c-LDL y c-HDL. Es posible que esta disminución se haya producido como consecuencia de la prescripción terapéutica para la reducción de las cifras de colesterol que reciben el 37,1 % de los pacientes con prediabetes y el 23,5 % de los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa<sup>15</sup>.

A los dos años de seguimiento, casi un tercio de los pacientes con glucemia basal o con HbA<sub>1c</sub> alteradas en la etapa

basal no cumple criterios de prediabetes. La reversión al estado de normoglucemia de los pacientes con prediabetes ha sido descrita<sup>5</sup>. En un estudio llevado a cabo en sujetos con prediabetes con la finalidad de valorar el posible efecto de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos en el desarrollo de la enfermedad (The Diabetes Prevention Program), uno de los resultados encontrados fue la normalización de las cifras de glucemia<sup>10</sup>. Dicha normalización se observó tanto en los grupos de intervención con medicación o cambios en el estilo de vida como en los individuos del grupo placebo, quienes no habían modificado su estilo de vida. En el estudio de Baena-Díez et al., realizado en España en una cohorte de sujetos con glucemia basal alterada, la mitad de los participantes normalizó su glucemia a los 10 años de seguimiento<sup>9</sup>. En un futuro, el estudio de los factores asociados a la reversión a normoglucemia podría ofrecer información útil en el ámbito de la prevención en Atención Primaria.

### **Incidencia de diabetes y eventos cardiovasculares**

Los resultados de incidencia de DM obtenidos al segundo año de seguimiento del estudio PREDAPS corroboran que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM. A los dos años de seguimiento, la tasa de incidencia de DM en la cohorte de sujetos con prediabetes fue de 4,1 casos por cada 100 personas-año, 41 veces mayor que la encontrada en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esta tasa es inferior a la incidencia anual estimada por Gerstein et al. en un metaanálisis de estudios prospectivos realizados en sujetos con prediabetes<sup>4</sup>. En dicho metaanálisis se incluyeron estudios que utilizaron la glucemia basal alterada o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La HbA<sub>1c</sub> no era criterio de prediabetes para la fecha de realización del metaanálisis. La mayor parte de los estudios incluidos usó los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud en lugar de los establecidos por la ADA, por lo que, al menos para el criterio de glucemia basal alterada, los participantes partían de un riesgo basal más alto. Estudios efectuados en España en pacientes con glucemia basal alterada muestran una incidencia anual ligeramente superior a la observada en el grupo de pacientes con glucemia entre 100 y 125 mg/dl del estudio PREDAPS<sup>7,9</sup>.

El estudio de Heianza et al., que se desarrolló en población japonesa y que aplicó los mismos criterios de prediabetes de este estudio, encontró una tasa de incidencia inferior a la de la cohorte de sujetos con prediabetes del estudio PREDAPS; concretamente, 3,1 casos/100 personas-año en el total de pacientes con prediabetes<sup>2</sup>. Esta diferencia, en principio, podría explicarse por las diferencias porcen-

tuales existentes en la distribución de los sujetos en cada categoría de prediabetes, ya que la presencia de ambas alteraciones se ha asociado con un riesgo mayor de aparición de DM. En el presente estudio la mitad de los pacientes pertenecía a la categoría de tipo de prediabetes con ambas alteraciones, mientras que en el estudio mencionado con población japonesa solo el 19,6 % de los sujetos incluidos presentaba ambas alteraciones. Sin embargo, cuando comparamos las tasas de incidencia de ambos estudios para cada tipo de prediabetes, las tasas encontradas en la población japonesa son similares a las halladas en la población del estudio PREDAPS, tanto en los pacientes con glucemia basal alterada como en los pacientes con HbA<sub>1c</sub> alterada, pero superiores a las de la población del estudio PREDAPS si se comparan los sujetos que cumplen ambos criterios de prediabetes. Otro estudio realizado en población japonesa comunicó tasas de incidencia inferiores a las encontradas en los grupos del estudio PREDAPS<sup>3</sup>. Dicha diferencia podría explicarse por el uso de un punto de corte inferior para la HbA<sub>1c</sub> (5,5 %), lo que significa que se estarían comparando con grupos de riesgo más bajo.

La tasa de incidencia varía según el tipo de prediabetes. Los sujetos que en la etapa basal mostraban una de las dos alteraciones aisladas (glucemia entre 100 y 125 mg/dl o HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %) tienen una tasa de incidencia menor que aquellos que presentaban ambas alteraciones analíticas. Resultados similares se han observado en estudios longitudinales que han utilizado la glucemia en ayunas y la HbA<sub>1c</sub> como criterio de prediabetes<sup>2,3</sup>. Además, en el estudio PREDAPS la incidencia de DM en el grupo con alteración aislada de la HbA<sub>1c</sub> es menor que la encontrada en el grupo con alteración aislada de la glucemia en ayunas. Este hallazgo se puede observar también en el estudio de Inoue et al.<sup>3</sup> y en el estudio de Heianza et al.<sup>2</sup>.

La incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en la cohorte de sujetos con prediabetes, lo que coincide con lo establecido hasta ahora, es decir, que la prediabetes es un factor de riesgo cardiovascular<sup>19,20</sup>. El seguimiento de estas cohortes durante los próximos años permitirá evaluar el papel de los diferentes criterios de prediabetes en la predicción de complicaciones macro y microvasculares.

### **Factores asociados al desarrollo de diabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes**

Los factores que se asociaron de manera independiente a la incidencia de DM en la cohorte de sujetos prediabéticos son: la presencia de los dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %) al inicio del seguimiento, HTA, niveles bajos de c-HDL, obesidad

abdominal y ausencia del consumo diario de frutas como factores que aumentan el riesgo, y el consumo de alguna cantidad de alcohol como un hábito que disminuye el riesgo de desarrollo de DM.

En relación con el sexo, aunque la incidencia de DM fue mayor en hombres que en mujeres, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre sexo y aparición de DM en el análisis bivariable ni tras ajustar por todas las variables. Este hallazgo difiere de los resultados obtenidos al primer año de seguimiento, donde el hecho de ser hombre duplicaba el riesgo de DM<sup>18</sup>. En este aspecto existe cierta controversia: algunos estudios han encontrado una asociación positiva con alguno de los dos sexos y en otros no se han apreciado diferencias en la incidencia entre ambos sexos<sup>21</sup>. Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM son diferentes para hombres y mujeres<sup>22</sup>. Se trata de un asunto que habrá que evaluar en los próximos años, cuando el número de diabéticos sea mayor y permita un análisis desagregado por sexo.

Aunque estudios realizados en España señalan un incremento en la incidencia de DM asociado a la edad<sup>6-8</sup>, en la cohorte de prediabetes del estudio PREDAPS no se observa asociación entre edad e incidencia de DM al segundo año de seguimiento. Otros estudios efectuados en sujetos con prediabetes tampoco muestran asociación con la edad<sup>9,21</sup>.

La presencia de antecedentes familiares de DM se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollo de esta enfermedad<sup>23,24</sup>. Al segundo año de seguimiento del estudio PREDAPS, tener algún antecedente familiar de DM se asoció con mayor incidencia de DM en el análisis bivariable, pero dicha asociación desapareció al ajustar por el resto de variables. Este hallazgo podría restar importancia al componente hereditario en la patogenia de la DM; sin embargo, es un factor que puede estar siendo enmascarado por factores relacionados con los hábitos de vida o por la presencia de algún factor asociado a tener historia familiar de DM, como lo es la obesidad<sup>25</sup>.

En relación con el tipo de prediabetes, la presencia de los dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %) al inicio del estudio se asoció a un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar DM a los dos años de seguimiento, con respecto a aquellos que solo tenían alteración de la HbA<sub>1c</sub>. Resultados similares se han encontrado en los estudios que han utilizado estos criterios de prediabetes<sup>2,3</sup>: los grupos de sujetos con ambos criterios al inicio del seguimiento presentaron tasas de incidencia de DM tres a cinco veces más altas que las de los grupos de individuos con solo uno de los dos criterios de prediabetes. Por otro lado, el uso combinado de ambos parámetros (glucemia en-

tre 100 y 125 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM<sup>26</sup>. Además, Valdés et al. han comparado la exactitud en la predicción de DM de los diferentes criterios de prediabetes establecidos actualmente por la ADA y concluyen que la combinación de glucemia basal y HbA<sub>1c</sub> tiene la mejor capacidad predictiva de DM<sup>27</sup>.

Factores como HTA, dislipemia y obesidad se han asociado con un mayor riesgo de DM<sup>28-30</sup>; de hecho, son factores que deben tomarse en cuenta en la práctica clínica en el momento del cribado de pacientes de alto riesgo de desarrollo de DM<sup>1</sup>. En los pacientes con prediabetes del estudio PREDAPS, tanto ser hipertenso como tener cifras bajas de c-HDL se asoció de manera independiente a una mayor incidencia de DM al segundo año de seguimiento. Sin embargo, no se observó asociación con hipertrigliceridemia, factor de dislipemia más frecuentemente asociado a la incidencia de DM<sup>28,29</sup>. En relación con la obesidad, aunque ambas medidas (obesidad general y obesidad abdominal) se asociaron al desarrollo de DM en los análisis bivariables, al ajustar por el resto de variables solo se mantuvo la presencia de obesidad abdominal como factor de riesgo de DM.

Entre los hábitos estudiados como posibles factores de riesgo de desarrollo de DM destacan los hallazgos relativos al consumo de alguna cantidad de alcohol y a la ausencia de consumo diario de frutas. Los resultados señalan el consumo de alguna cantidad de alcohol como factor protector del desarrollo de DM. Esto es congruente con los resultados obtenidos en estudios que evalúan esta asociación<sup>31</sup>, donde el consumo moderado del alcohol se asocia con una reducción del riesgo de DM. Concretamente, los autores mencionan una relación en forma de U entre los gramos de etanol consumidos diariamente y la incidencia de DM, y señalan un riesgo similar para el no consumo y el consumo excesivo. En el presente estudio se ha evaluado la asociación entre diferentes patrones de consumo (bebedor de riesgo, bebedor de bajo riesgo y abstemio) e incidencia de DM al segundo año de seguimiento, y el resultado ha sido un menor riesgo de desarrollo de DM en los bebedores de bajo riesgo (menos de 5 bebidas/día o menos de 15 bebidas/semana en hombres y menos de 3 bebidas/día o menos de 8 bebidas/semana en mujeres) al compararlos con los abstemios y con los bebedores de riesgo (datos no mostrados). La ausencia del consumo diario de frutas se asocia a una mayor tasa de incidencia de DM a los dos años de seguimiento. En este sentido, un metaanálisis reciente sobre este aspecto señala la existencia de una asociación inversamente proporcional entre consumo de frutas y DM; es decir, el consumo de frutas es un factor protector para el desarrollo de DM<sup>32</sup>. Además, los autores presentan un análisis de dosis-respuesta de esta asociación en el que el incremento de una ración al día en el consumo de frutas disminuye un 6 % el riesgo de DM.

En resumen, la participación de los pacientes en la segunda visita de seguimiento ha sido alta. Los resultados obtenidos confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM. En los sujetos con prediabetes, la presencia de los dos criterios de prediabetes al inicio del seguimiento, HTA, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas son los factores que se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollo de DM. El consumo de alguna cantidad de alcohol se asoció a una disminución del riesgo. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM.

### 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), Sara Artola (CS Hereza, Madrid), Carmen Babace (CS Rodríguez Paterna, La Rioja), Lourdes Barutell (CS Andrés Mellado, Madrid), Belén Benito (EAP Raval Sud, Barcelona), Beatriz Bilbeny (EAP Raval Sud, Barcelona), Martí Birules (EAP Poblenou, 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, Baleares), Remei Bosch (EAP Girona 2, Girona), M.<sup>a</sup> Jesús Brito (CS La Matanza, Baleares), Pilar Buil (EAP Azpilagaña, Navarra), J. José Cabré (EAP Reus-1, Tarragona), Francisco Carbonell (CS Mislata, Valencia), Lourdes Carrillo (CS La Victoria de Acentejo, Santa Cruz de Tenerife), Ana Casorrán (CS Fuente de San Luis, Valencia), Rafael Colas (CS Santoña, Cantabria), Blanca Cordero (CS Sta. María de Benquerencia, Toledo), Xavier Cos (EAP Sant Martí de Provençals, Barcelona), Gabriel Cuatrecasas (CAP de Sarrià, Barcelona), Cristina De Castro (CS Sta. María 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), Javier Díez (CS Tafalla, Navarra), David Domínguez (CS General Fanjul, Madrid), M.<sup>a</sup> Carmen Durán (CS Lavadores Vigo, Pontevedra), Patxi Ezkurra (CS Zumaia, Guipúzcoa), Manuel Ferreira (CS Huerta del Rey, Sevilla), Josep Franch (EAP Raval Sud, Barcelona), 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), Albert Goday (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona), Ángel Gómez (CS Lasarte, Guipúzcoa), María del Carmen Gómez (CS Vélez-Málaga Norte, Málaga), J. Carles González (EAP Girona 3, Girona), María González (CS Alcantarilla Sangonera, Murcia), Esteban Granero (CS Vista Alegre Murcia, Murcia), Ángela Trinidad Gutiérrez (CS El Calero, Las Palmas), Félix Gutiérrez (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), Ana M.<sup>a</sup> Hernández (CS El Calero, Las Palmas), Mercedes Ibáñez (CS Vandell, Madrid), Rosario Iglesias (CS Lain Entralgo, Madrid), Dimas Igual (CAP Manuel Encinas, 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 Alcalá de Guadaíra, Madrid), Carmen Losada (UGC Adoratrices, Huelva), Rosa Magallon Botaya (CS Arrabal, Zaragoza), Fernando Malo (CS Ares, A Coruña), M.<sup>a</sup> Teresa Marín (CS General Ricardos, Madrid), José Luis Martín (CS Salvador Caballero, Granada), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), M.<sup>a</sup> del Carmen Martínez (EAP Raval Sud, Barcelona), R. 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), J. Javier Mediavilla (CS Burgos Rural, Burgos), Luis Mendo (CS Cadreita, Navarra), J. Manuel Millaruelo (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Alicia Monzón (CS Vecindario, Las Palmas), Ana Moreno (CAP San Roque, Badajoz), Xavier Mundet (EAP El Carmel, Barcelona), Pedro Muñoz (Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Cantabria), Teresa Mur (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Emma Navarro (CS Añaza, Santa Cruz de Tenerife), Jorge Navarro (CS Salvador Pau, Valencia), Pedro Nogales (CS Las Águilas, Madrid), J. Carlos Obaya (CS Chopera, 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 P Pérez (CS Mallen, Sevilla), Neus Piulats (EAP Raval Sud, Barcelona), Raquel Plana (CS Pontearreas, Pontevedra), Nuria Porta (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Santiago Poveda (CS Jumilla, Murcia), Luis Prieto (CS Cáceres-La Mejostilla, Cáceres), Ramón Pujol (EAP Tremp, Lleida), Sol Reixa (CS Arrabal, Zaragoza), Jazmín Ripoll (CS Fuente de San Luis, Valencia), Antonio Rodríguez (EAP Anglès, Girona), J. José Rodríguez (CS Villaviciosa de Odón, Madrid), M.<sup>a</sup> Ángeles Rollán (CS Los Yébenes, Madrid), M.<sup>a</sup> Teresa Rollán (CS Hereza, Madrid), Laura Romera (EAP Raval Nord, Barcelona), Pilar Roura (EAP Badia del Vallès, Barcelona), 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 Vista Alegre Murcia, Murcia), F. Javier Sangrós (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Gloria Sanz (CS San José Centro, Zaragoza), Mateu Seguí (UBS Es Castell, Baleares), Dulce Suárez (CS El Calero, Las Palmas), Eduard Tarragó (EAP Bellvitge, Barcelona), Mercè Villaró (EAP Terrassa Sud, Barcelona).



## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
2. Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al. HbA<sub>1c</sub> 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.
3. Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Fasting plasma glucose and HbA<sub>1c</sub> as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1157-63.
4. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
6. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38:126-33.
7. Valdés S, Botas P, Delgado E, et al. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
8. 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 (Barc)* 2000;115:534-9.
9. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, et al. Glicemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años: estudio de cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136:382-5.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
12. Costa B, Barrio F, Cabré J-J, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
13. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, et al.; Grupo de Estudio PREDADS. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS): fundamentos y metodología. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87:121-35.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
15. García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes Práctica* 2013;Supl 4:S1-32.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-266.
17. Buz J, Prieto G. Análisis de la escala de soledad de De Jong Gierveld mediante el modelo de Rasch. *Univ Psychol* 2013;12:971-81.
18. Giráldez-García C, García-Soidán FJ, Serrano Martín R, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2014;5:3-17.
19. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
20. Rydén L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diabetes Vasc Dis Res* 2012;9:170-6.
21. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
22. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, et al. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9.
23. Klein BE, Klein R, Moss SE, et al. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
24. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201-7.
25. Cederberg H, Stančáková A, Kuusisto J, et al. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage? *J Intern Med* 2015;277:540-51.
26. Sato KK, Hayashi T, Harita N, et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32:644-6.
27. Valdés S, Botas P, Delgado E, et al. HbA<sub>1c</sub> in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37:27-32.
28. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2008;31:267-72.
29. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, et al. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-57.
30. D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27:2234-40.
31. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, et al. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719-25.
32. Li M, Fan Y, Zhang X, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.