

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

Carolina Giráldez-García^{1,2}, Luis Ávila³, Francisco Carramiñana⁴, José Luis Torres⁵, María Jesús Bedoya⁶, José Mancera⁷, Francisco Javier Martínez⁸, Ramón Macía⁹, Luisa Gutiérrez¹⁰, Miguel Ángel Gutiérrez¹¹, María José Mansilla¹², Jesús Torrecilla¹³, Rosario Serrano¹², Francisco Javier García-Soidán¹⁴, Enrique Regidor^{1,2,15}, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS*

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

³Consultorio Almachar, Málaga. ⁴Centro de Salud San Roque, Badajoz. ⁵Centro de Salud Rodríguez Paterna, Logroño, La Rioja. ⁶Centro de Salud Hereza, Madrid. ⁷Centro de Salud Ciudad Jardín, Málaga. ⁸Centro de Salud Federica Montseny, Madrid. ⁹Centro de Salud Rocas Montevil, Gijón, Asturias. ¹⁰Centro de Salud Beraun, Errenteria, Guipúzcoa. ¹¹Centro de Salud Ávila Suroeste, Ávila. ¹²Centro de Salud Martín de Vargas, Madrid. ¹³Centro de Salud Bombarda-Monsalud, Zaragoza. ¹⁴Centro de Salud Porriño, Pontevedra. ¹⁵CIBER 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_{1c}) 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_{1c} 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_{1c}) entre 5,7 y 6,4 %¹.

Diversos estudios han señalado el estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM^{2,3}. Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM cada año⁴, y el 70 % desarrollará DM a lo largo de su vida⁵. 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 aparición⁶⁻⁸.

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^{4,9}. 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 aparición¹⁰⁻¹².

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 complicaciones¹³.

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_{1c} 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_{1c} inferiores a 5,7 %¹⁴. 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_{1c} 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.¹⁵.

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 cumplimentaron el cuestionario de recogida de datos en la plataforma telemática alojada en la web de la redGDPS (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, neu- ropatía 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_{1c}, perfil lipídico (co- lesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y triglicéridos), hemoglo- bina, 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-Gault¹⁶.
6. **Hábitos.** Se recogió información sobre el número de comidas (desayuno, comida y cena) que el pa- ciente efectúa en un día normal, tipo de desayuno, frecuencia con que realiza la comida principal fuera de casa, frecuencia del consumo de verduras o ensa- ladas, 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 Gierveld¹⁷.

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 realiza- da, 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 ba- sal como en la segunda visita de seguimiento. Concretamen- te, 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 coleste- rol 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/m², 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_{1c} 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>	(%)
SEXO								
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)
EDAD								
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_{1c} 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

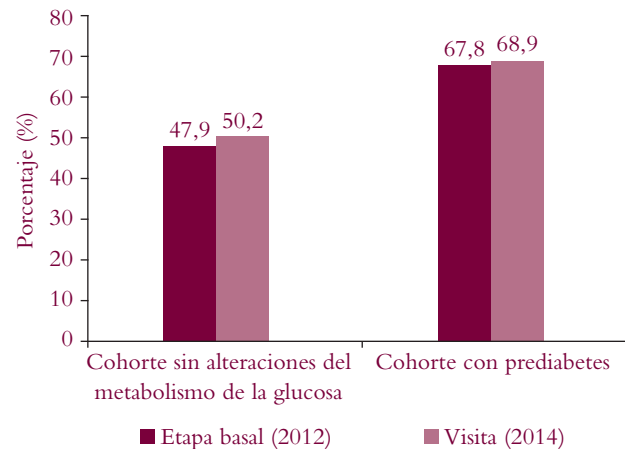
En la figura 1 se observa que el porcentaje de pacientes con HTA ha aumentado en relación con el del 2012, siendo la diferencia entre la etapa basal y la segunda visita de seguimiento estadísticamente no significativa en ambas cohortes. En cuanto a la obesidad, tanto el porcentaje de pacientes con obesidad 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^a de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial^b según cohorte



^aNo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

^bHipertensión arterial definida como: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 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

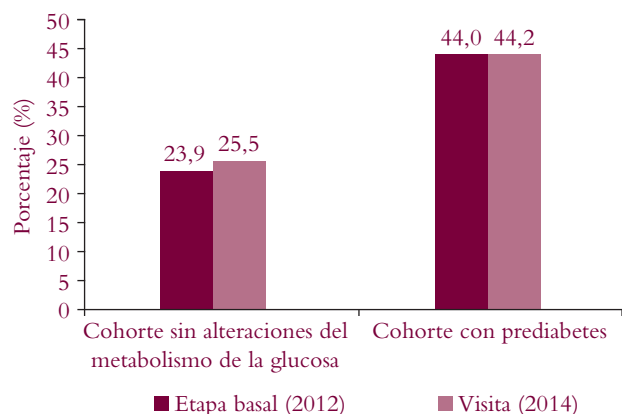
Cohorte de pacientes	Etapa basal (2012)		Segundo año de seguimiento (2014)					
	n	(%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	838	(100,0)	751	(89,6)	7	(0,8)	80	(9,5)
Pacientes con prediabetes	1184	(100,0)	1048	(88,5)	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 _{1c} : 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 _{1c} : 5,7-6,4 % y glucemia: 100-125 mg/dl	614	(100,0)	536	(87,3)	5	(0,8)	73	(11,9)

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A1c.

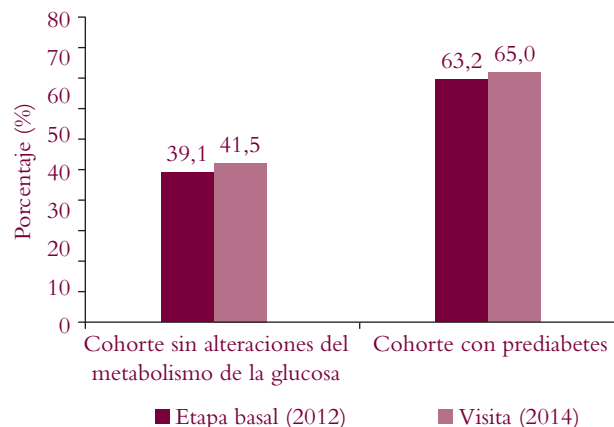
Figura 2. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con obesidad general^b según cohorte



^aNo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

^bObesidad general definida como índice de masa corporal ≥ 30 kg/m².

Figura 3. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con obesidad abdominal^b según cohorte



^aNo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento.

^bObesidad 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 ^a	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

^aDesayuno 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_{1c} 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_{1c}

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_{1c} 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

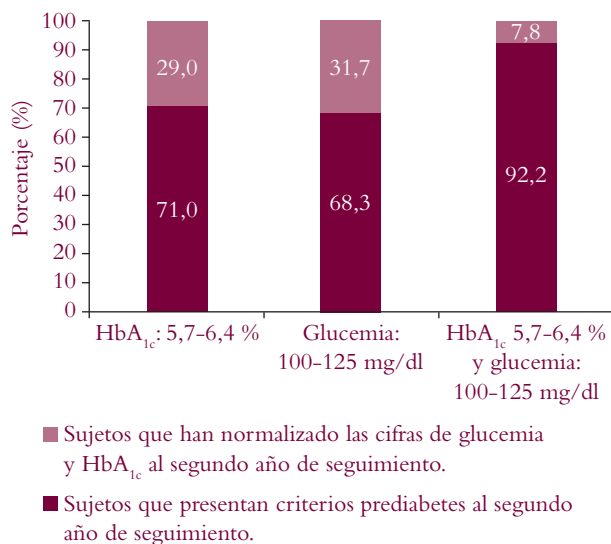
Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento

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 _{1c} (%)	745	5,3	5,4	< 0,001	1033	5,8	5,8	NS
PERFIL LIPÍDICO								
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
FILTRADO GLOMERULAR								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m ²)	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_{1c}: 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_{1c}) al segundo año de seguimiento, en cada grupo de sujetos con prediabetes en la etapa basal



HbA_{1c}: 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_{1c} 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)
SEXO			
Mujeres	48	1238	3,9
Hombres	54	1257	4,3
EDAD			
30 a 49 años	17	401	4,2
50 a 64 años	50	1239	4,0
65 a 74 años	35	856	4,1
TIPO DE PREDIABETES			
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	7	677	1,0
Glucemia: 100-125 mg/dl	11	552	2,0
HbA _{1c} : 5,7-6,4 % y glucemia: 100-125 mg/dl	84	1267	6,6

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A1c.

Tabla 9. Tasa de incidencia (casos por cada 100 personas-año) de eventos cardiovasculares^a 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
SEXO		
Ambos sexos	0,7	0,9
Mujeres	0,2	0,3
Hombres	1,2	1,4
EDAD		
30 a 49 años	0,0	0,2
50 a 64 años	0,5	0,7
65 a 74 años	1,7	1,4

^aEvento 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 %
SEXO		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,04	(0,70-1,54)
EDAD		
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)
NIVEL EDUCATIVO		
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_{1c} entre 5,7 y 6,4 %), cuya HR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la HbA_{1c} 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 %
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES		
No	1,00	-
Sí	1,53	(1,03-2,28)
TIPO DE PREDIABETES		
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	1,00	-
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,79	(0,69-4,61)
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	5,90	(2,72-12,77)

HbA_{1c}: 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 %
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial^a		
No	1,00	-
Sí	2,57	(1,51-4,39)
Hipercolesterolemia^b		
No	1,00	-
Sí	0,91	(0,62-1,35)
Niveles bajos de c-HDL^c		
No	1,00	-
Sí	1,80	(1,20-2,71)
Hipetrigliceridemia^d		
No	1,00	-
Sí	1,10	(0,62-1,97)
OBESIDAD		
General^e		
No	1,00	-
Sí	1,78	(1,20-2,64)
Abdominal^f		
No	1,00	-
Sí	2,61	(1,60-4,25)

^aHipertensión 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.

^bHipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.

^cNiveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.

^dHipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

^eObesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².

^fObesidad 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_{1c}: 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 %
HÁBITOS		
Consumo de tabaco		
No	1,00	-
Sí	0,79	(0,44-1,42)
Consumo de alguna cantidad de alcohol		
No	1,00	-
Sí	0,60	(0,40-0,89)
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto^a		
No	1,00	-
Sí	1,14	(0,66-1,98)
Ausencia de consumo diario de frutas		
No	1,00	-
Sí	1,62	(1,06-2,47)
Ausencia de consumo diario de verduras		
No	1,00	-
Sí	0,93	(0,62-1,38)
Inactividad física		
No	1,00	-
Sí	1,24	(0,81-1,90)

^aDesayuno 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_{1c} 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 2013¹⁸. 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)
EDAD		
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)
NIVEL EDUCATIVO		
Educación (<i>secundaria y superior vs. inferior a secundaria</i>)	0,91	(0,57-1,43)
ANTECEDENTES FAMILIARES		
Diabetes mellitus (<i>sí vs. no</i>)	1,43	(0,95-2,15)
TIPO DE PREDIABETES		
Glucemia: 100-125 mg/dl	1,00	
HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	1,50	(0,57-3,90)
Glucemia: 100-125 mg/dl y HbA _{1c} : 5,7-6,4 %	4,32	(1,98-9,44)
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial ^a (<i>sí vs. no</i>)	2,04	(1,17-3,56)
Hipercolesterolemia ^b (<i>sí vs. no</i>)	1,14	(0,75-1,72)
Niveles bajos de c-HDL ^c (<i>sí vs. no</i>)	1,73	(1,10-2,72)
Hipetrigliceridemia ^d (<i>sí vs. no</i>)	0,82	(0,44-1,54)
OBESIDAD		
General ^e (<i>sí vs. no</i>)	0,95	(0,60-1,51)
Abdominal ^f (<i>sí vs. no</i>)	2,14	(1,20-3,81)
HÁBITOS		
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 ^g (<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)

^aHipertensión 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.
^bHipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.
^cNiveles bajos de c-HDL: c-HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
^dHipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.
^eObesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².
^fObesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
^gDesayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.
c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}: 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_{1c} 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 glucosa¹⁵.

A los dos años de seguimiento, casi un tercio de los pacientes con glucemia basal o con HbA_{1c} alteradas en la etapa

basal no cumple criterios de prediabetes. La reversión al estado de normoglucemia de los pacientes con prediabetes ha sido descrita⁵. 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 glucemia¹⁰. 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 seguimiento⁹. 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 prediabetes⁴. En dicho metaanálisis se incluyeron estudios que utilizaron la glucemia basal alterada o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La HbA_{1c} 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^{7,9}.

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 prediabetes². 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_{1c} 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 PREDAPS³. Dicha diferencia podría explicarse por el uso de un punto de corte inferior para la HbA_{1c} (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_{1c} 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_{1c} como criterio de prediabetes^{2,3}. Además, en el estudio PREDAPS la incidencia de DM en el grupo con alteración aislada de la HbA_{1c} 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.³ y en el estudio de Heianza et al.².

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^{19,20}. 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_{1c} 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 DM¹⁸. 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 sexos²¹. Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM son diferentes para hombres y mujeres²². 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 edad⁶⁻⁸, 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^{9,21}.

La presencia de antecedentes familiares de DM se ha asociado a un riesgo mayor de desarrollo de esta enfermedad^{23,24}. 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 obesidad²⁵.

En relación con el tipo de prediabetes, la presencia de los dos criterios de prediabetes (glucemia entre 100 y 125 mg/dl y HbA_{1c} 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_{1c}. Resultados similares se han encontrado en los estudios que han utilizado estos criterios de prediabetes^{2,3}: 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_{1c} entre 5,7 y 6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM²⁶. 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_{1c} tiene la mejor capacidad predictiva de DM²⁷.

Factores como HTA, dislipemia y obesidad se han asociado con un mayor riesgo de DM²⁸⁻³⁰; 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 DM¹. 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^{28,29}. 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 asociación³¹, 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 DM³². 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.^a Isabel Bobé (EAP La Mina, Barcelona), Carmen Boente (CS Porriño, Pontevedra), Antonia Borrás (CS Canal Salat, Baleares), Remei Bosch (EAP Girona 2, Girona), M.^a 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.^a 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.^a 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.^a 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.^a Teresa Marín (CS General Ricardos, Madrid), José Luis Martín (CS Salvador Caballero, Granada), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), M.^a 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.^a 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.^a Ángeles Rollán (CS Los Yébenes, Madrid), M.^a 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_{1c} 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_{1c} 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(1c) 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.