

ANÁLISIS DE LA DINÁMICA DEL METABOLISMO

HIDROCARBONADO

Tesis Doctoral

Belén Benito Badorrey

Directores:

Josep Franch Nadal

Xavier Mundet Tudurí

Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2014

A mi madre Basi,
A mi padre Antonio,
¡os echo tanto de menos!
A Rafa, con todo mi amor
A mis hijos Nicolai y Daniel

	Páginas
1. Abreviaturas y listados	8
1.1. Abreviaturas	8
1.2. Listado de tablas	9
1.3. Listado de figuras	12
2. Agradecimientos	14
3. Resumen	16
4. Introducción	20
4.1. Apuntes históricos de la diabetes	20
4.2. Diabetes: un problema mundial	23
4.3. Prevalencia de la diabetes	26
4.4. Definición y clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	
4.4.1. Introducción	29
4.4.2. Definición	31
4.4.3. Tipos etiológicos	32
4.4.4. Diabetes mellitus tipo 1	34
4.4.5. Diabetes mellitus tipo 2	36
4.4.6. Otros tipos específicos de DM	37
4.4.7. Diabetes gestacional	39
4.4.8. Prediabetes	42
4.4.9. Intolerancia oral a la glucosa	44
4.4.10. Glucemia basal alterada	45

	Páginas
4.4.11. Criterios diagnósticos de diabetes y estadios relacionados	46
4.4.11.1. Criterios de la OMS-85	46
4.4.11.2. Criterios de la ADA 97	47
4.4.11.3. Criterios de la ADA 2003	48
4.4.11.4. Criterios de la ADA 2010	48
4.5. Epidemiología de la DM2 en España	
4.5.1. Introducción	51
4.5.2. Prevalencia	54
4.6. Fisiopatología de la DM2	
4.6.1. Introducción	64
4.6.2. Factores genéticos frente a factores ambientales	66
4.6.3. Alteraciones en la célula beta como marcadores de progresión en la DM2	67
4.7. Factores de riesgo para la DM2	
4.7.1. Edad y sexo	69
4.7.2. Factor genético	69
4.7.3. Obesidad	70
4.7.4. Nutrición	70
4.7.5. Ejercicio físico	71
4.7.6. Etnia	71

4.8. Valoración clínica y criterios de control del diabético	72
4.8.1. Aspectos clínicos del diabético	72
4.8.1.1. Métodos para valorar el control glucémico	72
4.8.1.2. Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} o A_{1c})	72
4.8.1.3. Fructosamina	73
4.8.2. Criterios y Objetivos de control del diabético	74
4.8.3. Mejora continuada de la calidad de la atención a la diabetes	76
4.9. Prevención de la DM2	79
4.9.1. Introducción	79
4.9.2. Estudios relevantes en prevención de la DM2	80
5. Hipótesis	83
6. Objetivos	84
6.1 Objetivo principal	84
6.2. Objetivos secundarios	84
7. Material y métodos	85
7.1. Tipo de estudio	85
7.2. Pacientes	85
7.3. Material y técnicas utilizadas	91
7.3.1. Datos generales al diagnóstico de la patología glucémica	91
7.3.2. Datos clínicos al diagnóstico	93
7.3.3. Complicaciones y síntomas al diagnóstico	95
7.3.4. Analítica de sangre	98
7.3.5. Clasificación de los sujetos	100

7.3.6. En la hoja del seguimiento a los 2 y 5 años	101
7.4. Seguimiento de los pacientes	101
8. Análisis estadístico	102
9. Resultados	103
9.1. Análisis descriptivo de la muestra. Características basales	105
9.1.1. Variables socio-demográficas	105
9.1.2. Variables clínicas. Factores de riesgo cardiovascular (RCV)	108
9.1.3. Mediciones glucémicas	114
9.1.4. Sintomatología y complicaciones	118
9.2. Análisis descriptivo de la muestra. Cohortes a los 2 años	
9.2.1. Variables socio-demográficas	120
9.2.2. Variables clínicas. Factores de RCV	122
9.2.3. Mediciones glucémicas	126
9.2.4. Sintomatología y complicaciones	129
9.3. Reclasificación de las cohortes a los 2 años de seguimiento	
9.3.1. Reclasificación	131
9.3.2. Factores que influyen en el cambio. Análisis bivalente	133
9.4. Análisis descriptivo de la muestra. Cohortes a los 5 años	139
9.4.1. Variables socio-demográficas	139
9.4.2. Variables clínicas. Factores de riesgo cardiovascular	141
9.4.3. Mediciones glucémicas	146
9.4.4. Sintomatología y complicaciones	149
9.5. Reclasificación de las cohortes a los 5 años de seguimiento	
9.5.1. Reclasificación	151

9.5.2. Factores para el cambio. Análisis bivariante	154
9.6. Incidencia de DM2	159
9.6.1. Análisis de los factores de riesgo de desarrollar	
DM2 a los 2 años	160
9.6.2. Análisis de los factores de riesgo de desarrollar	
DM2 a los 5 años	162
10. Discusión	165
11. Conclusiones	189
12. Bibliografía	191
Anexos	226

1. Abreviaturas y Listados

1.1. Abreviaturas

ABS: área básica de salud

ADA: American Diabetes Association

CAP: centro de atención primaria

DM1: diabetes mellitus tipo 1

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EASD: European Association for the Study of diabetes

ECV: enfermedad cardiovascular

GB: glucemia basal

GBA: glucemia basal alterada

HTA: hipertensión arterial

HDL-c: lipoproteínas de alta densidad

ITG: intolerancia al test de glucosa

LDL-c: lipoproteínas de baja densidad

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

OMS: Organización Mundial de la Salud

SED: Sociedad Española de Diabetes

SOG: test sobrecarga oral a la glucosa

TAS: presión arterial sistólica

TAD: presión arterial diastólica

RCV : Riesgo cardiovascular

1.2 Listado de tablas

Inicio:

Tabla 1. Métodos de diagnóstico de las alteraciones de la glucemia

Tabla 2. Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia y trastornos de la regulación de la glucosa

Tabla 3. Resumen de criterios diagnósticos

Tabla 4. Estudios españoles de prevalencia de DM

Tabla 5. Objetivos de control del paciente con DM2

Tabla 6. Indicadores de la calidad de la atención a la diabetes en diferentes estudios realizados en atención primaria en España

Tabla 7. Resultados de GB o SOG

Resultados:

Tabla I: Inclusión de pacientes por fechas

Tabla II: Características socio-demográficas de los participantes al inicio del estudio

Tabla III: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo

Tabla IV: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio.

Tabla V: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes al inicio del estudio

Tabla VI: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio

Tabla VII: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos de la muestra al inicio del estudio

Tabla VIII: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 2 años

Tabla IX: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio. Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

Tabla X: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

Tabla XI: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

Tabla XII: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos diabéticos de la muestra en el seguimiento a 2 años

Tabla XIII: Reclasificación a los 2 años en función de la clasificación basal

Tabla XIV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años. Cohorte NORMOGLUCÉMICOS. Análisis bivariante

Tabla XV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años. Cohorte PREDIABÉTICOS. Análisis bivariante

Tabla XVI: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años. Cohorte DM2. Análisis bivariante

Tabla XVII: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 5 años

Tabla XVIII: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

Tabla XIX: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

Tabla XX: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

Tabla XXI: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos de la muestra en el seguimiento a 5 años

Tabla XXII: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación basal

Tabla XXIII: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación a los 2 años de seguimiento

Tabla XXIV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS. Análisis bivariante

Tabla XXV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal PREDIABÉTICOS. Análisis bivariante

Tabla XXVI: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal DM2. Análisis bivariante

Tabla XXVII: Incidencia acumulada de pre-diabetes o diabetes a los 2 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS (n=70)

Tabla XXVIII: Incidencia de diabetes a los 2 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal PREDIABÉTICOS (n=84).

Tabla XXIX: Incidencia de prediabetes o diabetes a los 5 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS (n=70).

Tabla XXX: Incidencia de diabetes a los 5 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal PREDIABÉTICOS (n=84).

1.3 Listado de figuras

Figura 1. Evolución de las prevalencias de diabetes en España Evolución de las prevalencias de diabetes en España

Figura 2: Diagrama de flujo o flowchart de la selección

Figura 3: Diagrama de flujo o flowchart de las cohortes

Figura 4: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo en el estudio basal

Figura 5: Distribución de las cohortes según grupos de IMC en el estudio basal

Figura 6: Distribución de los grupos de IMC según las cohortes en el inicio del estudio

Figura 7: Microalbuminuria basal en los tres grupos.

Figura 8: Mediciones glucémicas basal y durante SOG en la tres cohortes al inicio del estudio

Figura 9: Valores de promedio de la HbA1c en las distintas cohortes del estudio

Figura 10: Porcentaje de sujetos de cada cohorte para distintos valores de la HbA1c

Figura 11: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 2 años

Figura 12: Distribución de las cohortes según grupos de IMC en el seguimiento a 2 años

Figura 13: Microalbuminuria en los participantes del estudio a los 2 años

Figura 14: Mediciones glucémicas basal y durante SOG en la tres cohortes a los dos años del estudio

Figura 15: Reclasificación de las cohortes a los 2 años en función de la clasificación basal

Figura 16: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo a los 5 años del seguimiento

Figura 17: Distribución del IMC por sexos a los 5 años.

Figura 18: Excreción MAU a los 5 años.

Figura 19: Mediciones glucémicas basales y durante SOG en la tres cohortes a los 5 años del seguimiento.

Figura 20: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación basal

Figura 21: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación a los 2 años

2. Agradecimientos

Algunas personas, de maneras y en momentos diferentes, han hecho posible el trabajo de esta tesis. Espero acordarme de todos.

En primer lugar los miembros, pacientes, personas que formaron parte de la cohorte, que de forma desinteresada asistieron a la visita médica, y se realizaron las exploraciones que les solicitaban sus médicos.

A Josep Franch, director de esta tesis, por iniciar el reclutamiento de la cohorte, por su espíritu innovador, el cual ha estimulado el seguimiento durante más de 20 años. Sus consejos, experiencia y reflexiones me han permitido avanzar en el largo, y a veces, tortuoso camino. Su generosidad es infinita, su cerebro un don privilegiado de la naturaleza. Su optimismo llena todos los caminos por los que pasa. Es un fondo inagotable de ideas, de trabajo y de bondad. Gracias por todo.

A Xavier Mundet, director de esta tesis, por no agobiarme en este largo camino, por tener un sentido equilibrado en sus interpretaciones y en la vida. Además de su sentido del humor me ha ayudado mucho, en éste y en otros momentos. Gracias.

A Jaume Morató por ser el “millor” coordinador (o director?) del mejor equipo de atención primaria del mundo, Raval Sud. Por defender la sanidad pública, querer a las personas, confiar en ellas, y dejarnos hacer y sentir en confianza y flexibilidad.

Gol i Gurina por la beca con la que he contado para poder hacer este proyecto.

A Laura, técnica de IDIAPGOL, que nos ayudó enormemente con la estadística.

A los residentes del Raval Sud, por su frescura y agilidad en el día a día en la consulta.

A todos los médicos y enfermeras del ABS Raval Sud, especialmente a Isabel, que siempre me ha animado a terminar la tesis.

No puedo dejar de nombrar a los médicos que incluyeron pacientes, como Susana García, Mercè Muns, Jordi Grau, Jaume Morató, Bartomeu Casabella, Ángel Egido, Pepe Casas, Soledad Nadal, Manel Ferrán, Laura Viladàs y Josep Franch, el impulsor del estudio.

A los administrativos que han colaborado, especialmente a Emili que siempre me traía las historias, y aportaba un punto de ironía en cada encuentro.

A mis hijos que son los soles de mi vida.

Finalmente a mi marido, sin el cual yo no sería nada de lo que soy, cómo soy ni lo que hago. Gracias por hacer a las personas mejores, por mirar siempre el lado bueno de todo, por no agobiarme, por combinar de forma magnífica inteligencia y bondad.

A todos de corazón

Gracias

3. Resumen

Objetivo: Determinar las variables clínicas asociadas al deterioro del metabolismo glucémico en población nomoglucémica con factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o prediabéticos.

Material y métodos: Se diseñan 3 cohortes de seguimiento, con pacientes de las consultas de atención primaria: *normoglucémicos* con factores de riesgo de DM2, *prediabéticos*, y pacientes con *DM2* de reciente diagnóstico, llamados *diabéticos*. Se analizan los antecedentes personales y antropométricos, antecedentes familiares, hábitos tóxicos, actividad física, síntomas y complicaciones relacionadas con la diabetes y datos analíticos.

Resultados: 545 pacientes, evaluados al inicio, a los 2 y 5 años de seguimiento. Edad media 60 ± 12 años, IMC $30,1 \pm 5,1$, HTA 48,6%, HbA1c media normoglucémicos, 4,8%(4,8-5), prediabéticos 5,2%(4,9-5,3%) diabéticos 6,5% (5,6-8,5%). A los 5 años el 17,1% de los *normoglucémicos* son *prediabéticos* y el 22,6% de los *prediabéticos* son *diabéticos*. En los *normoglucémicos* se ha relacionado el consumo fármacos diabetogénicos, especialmente los diuréticos, con una incidencia aumentada de prediabetes a los 5 años (OR 24,6 95%; 6,25-96,8). Los niveles elevados de colesterol a los 5 años también se ha relacionado entre los *normoglucémicos* con la incidencia de prediabetes (OR 4,0 IC95%; 1,13-14,2).

En los *prediabéticos*, la incidencia de diabetes, se relaciona a los 2 años con la elevación de los triglicéridos (OR 7,6 IC95%;1,1-62) y la edad ≥ 60 años, (OR 4,6 IC 95%; 1,47-14,7), y a los 5 años, con la elevación de colesterol total (OR 4,6 IC95%; 1,3-16,1) y de triglicéridos (OR 3,7 IC95%; 1,23-11,2).

Conclusiones: La incidencia de prediabetes entre los *normoglucémicos* fue del 17%, de DM2 entre los *prediabéticos* del 22,6% a los 5 años del seguimiento. Los

factores identificados relacionados con la progresión a DM2 han sido la edad ≥ 60 años, colesterol y triglicéridos elevados. El consumo de fármacos, sobre todo diuréticos, también se ha relacionado con la evolución a DM2.

Abstract

Objective: To determine the clinical variables associated with a deterioration in glycemic metabolism in normoglycemic sample with risk factors for diabetes mellitus type 2 (DM2) or who are prediabetic.

Methods: Three follow-up cohorts with patients in primary care consultations were designed: normoglycemic patients with risk factors for DM2, prediabetic patients and newly diagnosed DM2 patients. Personal and anthropometric history, family history, toxic habits, physical activity, symptoms and complications related to diabetes and laboratory data were analyzed.

Results: 545 patients, assessed at baseline, and 2 and 5 years follow-up. Mean age 60 ± 12 years, BMI 30.1 ± 5.1 , 48.6 % hypertension , average in HbA1c normoglycemic patients, 4.8 % (4.8 to 5), in prediabetic patients 5.2% (from 4.9 to 5, 3%) and in diabetic patients 6.5% (5.6 to 8.5 %). At 5 years follow-up, 17.1% of normoglycemic patients became prediabetics and 22.6 % of prediabetic patients became diabetic. In normoglycemic patients, the consumption of diabetogenic drugs, especially diuretics , was linked with an increased incidence of prediabetes at 5 years (OR 24.6 , 95% CI , 6.25 to 96.8). At 5 years, elevated levels of cholesterol was among normoglycemic related to the incidence of pre-diabetes (OR 4.0 95% CI, 1.13 to 14.2) .

In prediabetic patients, the incidence of diabetes at 2 years of follow-up was association with elevated triglycerides levels (OR 7.6 95% CI, 1.1 to 52) and age ≥ 60 years (OR 4.6 95% CI: 1.47 to 14.7), and at 5 years was association with elevated total cholesterol levels (OR 4.6 95% CI: 1.3 to 16.1) and high triglycerides levels (OR 3.7 95% CI ; 1, 23 to 11.2) .

Conclusions: At 5 years follow up, the incidence of prediabetes among normoglycemic patients was 17% and the incidence of DM2 among prediabetic was 22.6%. The identified factors associated with progression to DM2 were age > 60 years, elevated cholesterol and triglycerides. The consumption of drugs, especially diuretics, has also been associated with progression to DM2 .

4. Introducción

4.1. Apuntes históricos de la Diabetes.

La diabetes afecta a la humanidad desde hace miles de siglos.

Encontramos la primera referencia por escrito en el papiro de Ebers, hallado por el egiptólogo alemán George Ebers en 1862 y fechado hacia el 1500 antes de la era Cristiana cerca de las ruinas de Luxor, donde aparece mencionada la diabetes. En un párrafo del rollo de papel se habla de un proceso de manifestaciones clínicas propias de la extraña enfermedad, a la que siglos después los griegos llamarían diabetes¹.

La antigua literatura hindú en los Vedas describe la orina pegajosa, con sabor a miel y que atrae fuertemente a las hormigas la orina de los diabéticos.

Demetrio de Apamea refinó el diagnóstico de la diabetes y Apolonio de Menfis acuñó el término de diabetes, del latín *diabētes*, y éste del griego διαβήτης, (*diabētes*, 'correr a través' con δια o 'día-', 'a través', y βήτης o 'betes', 'correr', de διαβαίνειν (*diabaínein*, "atravesar") para definir un estado de debilidad, intensa sed y poliuria.

La medicina india ya distinguía dos formas de diabetes: una en jóvenes delgados y que no sobreviven mucho tiempo y otras en personas mayores y obesas, que claramente corresponden con la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 respectivamente en nuestros días. Los árabes también lo describieron en sus escritos.

Sin embargo, la primera referencia en la literatura médica occidental de una "orina dulce" en la diabetes se debe a Thomas Willis (1621-1675) autor de "Cerebri anatome" el mejor tratado de anatomía del cerebro realizado hasta la fecha (Willis, 1674).

Algunos años más tarde otro médico inglés, John Rollo, describió muchos de los síntomas y el olor a acetona, y fue el primero en acuñar el término de diabetes mellitus (DM) para diferenciar la enfermedad de otras formas de poliuria.

Thomas Cawley en 1788 observó que la DM tenía su origen en el páncreas.

Claude Bernard (1813-1878) realizó importantes avances en la enfermedad, la observación de que el azúcar aparece en la orina de los diabéticos y que se almacena en el hígado en forma de glucógeno. También demostró que el sistema nervioso central estaba implicado en el control de la glucosa.

En 1889, Oskar Minkowski y Josef von Mering, demostraron que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa.

Paul Langerhans, en la misma época describió los islotes del páncreas, aunque no averiguó la función del mismo. Fue Edouard Láguese, el que descubrió que los “islotes de Langerhans” constituían la parte exocrina del páncreas. Continuó con el estudio Jean de Meyer quien denominó “insulina” a la sustancia procedente de los islotes (en latín islotes se denomina “ínsula”) que debía poseer una actividad hipoglucemiante.

La insulina fue descubierta en 1921 por Frederick Grant Banting como consecuencia de una serie de experimentos realizados por John J. R. MacLeod, profesor de fisiología de la Universidad de Toronto.

Charles Best, estudiante de Química fue el encargado de aislar la presunta proteína. En tan solo nueve semanas, Banting y Best ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Como consecuencia de este descubrimiento, MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina (aunque probablemente fue Paulesco el que primero la identificó).

Antes del descubrimiento de la insulina, las muertes por “coma diabético” llegaban al 63.8%, estas bajaron a 1.5% en diabéticos juveniles, con la aplicación de la insulina.

Algunos años después, Frederick Sanger y sus colaboradores de la Universidad de Cambridge consiguieron dilucidar la estructura de la insulina.

En los años 60 años se descubrió que en realidad, la insulina se excreta y se almacena como proinsulina, inactiva, que se escinde a insulina activa con sus cadenas y a un resto llamado péptico C y hasta la década de los 70 no se conoció con exactitud su estructura tridimensional.

Pero no cabe duda que la mayoría de los avances en DM se han realizado a finales del siglo XX y el presente, donde se cuentan por miles los artículos indexados sobre el tema de la diabetes².

4.2. Diabetes: un problema mundial

La diabetes es un problema de salud pública en todo el mundo. Actualmente hay entre 171 y 194 millones de personas en el mundo con diabetes, y se espera que llegue a más de 330 millones en el año 2025, y 366 en el año 2030, la mayoría diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esto es una epidemia. En el último documento publicado en 2013 por la IDF³, aportan nuevas estimaciones y calculan más de 592 millones en personas cada vez más jóvenes afectos de DM2, si persisten los patrones demográficos actuales. Acompañando a este incremento, encontramos la obesidad, que es uno de los factores de riesgo más importantes para la diabetes 2⁴. Por esta razón hay autores, Ziv y Shafir que han sugerido el término de “diabesidad”, para describir esta asociación^{5,6}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el banco mundial reconocen que cada vez más la diabetes, y sus complicaciones, como retinopatía, neuropatía, neuropatía, y sobre todo la enfermedad cardiovascular suponen un enorme problema sanitario y social por los elevados costes personales y socioeconómicos que provocan^{7,8}.

La diabetes se encuentra ya entre las cinco principales causas de muerte por enfermedad en la mayoría de países⁹. Los gastos anuales directos que supone la diabetes en la atención sanitaria en todo el mundo se calculan en más 153 billones de dólares anuales y, si las predicciones sobre la prevalencia de la diabetes se cumplen, estarán entre 213 y 396 billones en 2025, lo que supone un 7-13% del total del presupuesto sanitario mundial. El cálculo de los costes indirectos iguala o rebasa los directos.

La situación es aún más preocupante en los países en vías de desarrollo, donde el importante incremento en la prevalencia de la diabetes previsto para los próximos

años¹⁰, junto con la precaria situación socio sanitaria en esas zonas, puede llegar a tener consecuencias devastadoras⁴.

Conocer el coste económico de la DM en España y los valores socioeconómicos de una enfermedad es el primer paso para efectuar una asignación más racional y eficiente de los recursos que se destinan a su diagnóstico, tratamiento y manejo clínico y social. La DM es una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario en España, por su alta prevalencia (que se estima en un 6,2% para el intervalo de edad de 30-65 años y del 10% para 30-89 años), por las complicaciones agudas y crónicas que produce y por su elevada tasa de morbimortalidad. Según estimaciones en diferentes estudios en España, la incidencia de la DM tipo 1 (DM1) 11-12 casos por 100.000 y la DM2 en 8 casos por 1.000 habitantes y año¹¹.

El coste anual de la DM en España en el año 2002 oscilaba entre 710 y 2.873 millones de euros lo que representaría, un 1,5-6,2% del gasto sanitario público español, muy subestimadas, ya que sólo la DM2 tendría un coste anual de 2.403 millones de euros según el estudio CODE-2¹². Un estudio reciente¹³ publicado en noviembre de 2013, muestra un coste directo total anual de la DM de 5.809 millones de euros, que representó el 8,2% del gasto sanitario total. Los costes farmacológicos fueron la categoría con mayor peso sobre el coste directo total (38%), seguido por los costes hospitalarios (33%). El coste farmacológico fue de 2.232 millones de euros, donde los fármacos antidiabéticos aportaron 861 millones de euros (15%). Las tiras reactivas de automonitorización de glucemia¹⁴ capilar contribuyeron en 118 millones de euros (2%). El coste total de complicaciones en general fue de 2.143 millones de euros. Datos obtenidos de grandes bases de datos poblacionales de Cataluña¹⁵, se observa que el coste anual medio por

paciente para el sistema sanitario fue de 3.362,8€ en los diabéticos y 2.156,5€ en los no diabéticos lo que supone un incremento del 55,9%.

4.3. Prevalencia de la diabetes

Los estudios epidemiológicos alertan del creciente incremento de la prevalencia de la DM2¹⁶ a nivel mundial. Varios países tienen registrados sus crecimientos¹⁷.

Entre 1976 y 1988, la prevalencia de la diabetes (entre 40 y 74 años) subió un 11,4% en Estados Unidos¹⁸. Dos estudios transversales en India demostraron, que en población con edades superiores a 20 años, un crecimiento del 8,35% al 11,6% entre los años 1986 y 1995¹⁹. Los datos de Australia revelan una prevalencia del 7,4%, mientras que la estimación hace 20 años era de un 3,4%²⁰. En Dinamarca la prevalencia ha aumentado un 38% durante los últimos 20 años²¹. Hay grandes diferencias en la prevalencia de DM entre regiones del mundo²², diferencias que se han atribuido a factores tanto genéticos como ambientales.

En conjunto las tasas más elevadas son las observadas en los nativos americanos e isleños del pacífico²³, seguidos por los hispanos y los originarios del subcontinente indio, los procedentes del sudeste asiático y los afroamericanos. La prevalencia entre los europeos es algo menor. La diabetes sigue siendo rara en los pueblos indígenas con modos de vida tradicional.

La prevalencia estimada de DM en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y 65 años, aunque oscila en diversos estudios entre el 6 y el 12%²⁴. Ha experimentado un progresivo incremento en las últimas décadas y actualmente se sitúa en el 13,8% de la población adulta, lo cual constituye un grave problema sanitario.

En España hay numerosos estudios para cuantificar la prevalencia de la DM²⁵.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio de Di@betes²⁶, de prevalencia en diabetes y de la regulación de la glucosa en España. La prevalencia

total de DM2 en el 13,8%, porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados anteriormente a nivel estatal.

Como posibles cambios en el aumento de la prevalencia, durante el siglo XX, la mejor nutrición e higiene así como el control de muchas enfermedades han hecho que aumente espectacularmente la longevidad²⁷, siendo este efecto lo que ha hecho que se incrementen enfermedades relacionadas con la edad como la DM2.

Aunque es en todo el mundo donde se observan los cambios en el modo de vida, es en países en desarrollo, con la pérdida de vida del modo de vida tradicional, donde estos acontecimientos tienen más importancia. Arthur Koestler ha acuñado el término “coca colonización” en su libro *The Call Girls* para describir el impacto de las sociedades occidentales sobre los hábitos de vida socioculturales y los modos de vida tradicionales sobre los países en desarrollo^{28,29}.

Los autores indican las posibles causas de este aumento:

1. *Cambio de criterios diagnósticos*: en el año 1999 se cambió el valor de glucemia en ayunas y se pasó a considerar la presencia de diabetes de 140mg/dl a 126 mg/dl; esta reducción de las cifras podría haber producido un incremento entre el 1,4% y el 3,5%³⁰⁻³².
2. *Envejecimiento de la población*: el aumento de la esperanza de vida conduce a que haya más personas que puedan desarrollar diabetes, y que aquellas que ya lo han hecho vivan más años, lo cual, naturalmente, aumenta el número de individuos con diabetes.
3. *Descenso de la mortalidad*: la implementación de terapias para tratar la DM2 y sus factores de riesgo puede haber comportado un descenso de la mortalidad y una mayor esperanza de vida. Estos datos son claros en otros países, aunque en España no los hay para poder confirmarlos³³.

4. *Aumento en la incidencia:* otro posible factor implicado sería un verdadero aumento en nuevos casos de diabetes. En España hay escasos datos que puedan demostrar esta tendencia, aunque en otros países sí se ha demostrado³⁴.

Finalmente, la inmigración ha sido uno de los fenómenos socio sanitarios de mayor impacto en España durante la última década. Actualmente la población inmigrante supone más del 10% de la población total española³⁵.

El fenómeno inmigratorio y la adaptación de estas minorías étnicas a la población de destino ocasiona espectaculares incrementos en la prevalencia de DM de hasta 8 veces^{36,37}.

Además, existen estudios que demuestran que los diabéticos inmigrantes de algunas minorías étnicas presentan diferencias fisiopatológicas³⁸, mayor asociación con algunos factores de riesgo cardiovascular³⁹ y mayor susceptibilidad a determinadas complicaciones⁴⁰ ya sea por predisposición genética, un acceso inadecuado al sistema sanitario⁴¹ o diferencias en la calidad de la atención^{42,43}.

4.4. Definición y clasificación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

4.4.1. Introducción

El reciente sistema de clasificación de la diabetes y de los estadios de hiperglucemia relacionado se ha centrado en la etiopatogenia siempre que ha sido posible. Aunque todavía se desconocen las causas subyacentes a las formas más frecuentes de diabetes, sus características son lo bastante diferentes como para establecer la clasificación en la mayoría de los casos.

La clasificación y la estratificación proporcionan una forma de acceso a la investigación sobre la etiología, el tratamiento y la prevención de muchas formas de diabetes.

En los últimos años se han cambiado los criterios diagnósticos de la DM y de otras alteraciones relacionadas como la GB y la ITG, se explicará en detalle en el punto de criterios diagnósticos .

En la **tabla 1** se reflejan las recomendaciones del Comité de Expertos de la ADA 2014⁴⁴.

Tabla 1. Métodos de diagnóstico de las alteraciones de la glucemia

	Normal	Alterada	Diabetes
Glucemia en ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl (ADA) 110-125 mg/dl (OMS)	≥ 126 ^a mg/dl
Glucemia 2 horas después de sobrecarga oral a la glucosa (SOG)			
<140 mg/dl	Normal	GBA	Diabetes
140-199 mg/dl	ITG	GBA/ITG	Diabetes
≥ 200 mg/dl	Diabetes	Diabetes	Diabetes
Diagnóstico mediante HbA1c⁴⁵			
<5,7%	Normal		
5,7-6,4%	Prediabetes		
≥6,5%	Diabetes		
<p>^a En ausencia de hiperglucemia franca, deben ser confirmados antes de establecer el diagnóstico definitivamente.</p>			

4.4.2 Definición de diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que se caracteriza por la hiperglucemia crónica, acompañada del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas como consecuencia de del defecto de la secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas^{46,47}.

El resultado es la aparición de hiperglucemia, alteración de los lípidos y glicación de las proteínas. Sin embargo, estas anomalías son sólo una parte del *síndrome diabético*⁴⁸, cuyo curso clínico y pronóstico están determinados por la evolución de sus complicaciones microvasculares (oculares, renales, nerviosas) y macrovasculares, que configurarán la auténtica *enfermedad diabética*.

La DM se caracteriza fundamentalmente por una elevación de la glucosa en sangre (glucemia) con aparición de la misma glucosa en orina (glucosuria) cuando se sobrepasa el dintel renal de la glucosa (alrededor de 180mg/dl)⁴⁹.

Es por tanto, una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono o azúcares, de los cuales el más importante es la glucosa. Pero al mismo tiempo, se altera el metabolismo de las proteínas y de las grasas.

En el año 1980, la OMS (WHO Expert Committee), clasificó el síndrome clínico de acuerdo con criterios patogénicos, separando la diabetes primaria y secundaria y subdividiendo la enfermedad primaria en las entidades de Diabetes Mellitus Insulino-dependiente (Tipo 1) y no Insulino-dependiente (Tipo 2), abreviadas con frecuencia como DMID y DMNID, inicio. Clínicamente, no siempre es fácil determinar la entidad, y las necesidades terapéuticas pueden decidir si se precisa o no el tratamiento sustitutivo con insulina. Genéticamente, la diabetes mellitus Tipo 1 y Tipo 2 son muy heterogéneas y puede ser que en el futuro se identifiquen fácilmente mediante marcadores genéticos específicos.

4.4.3. Tipos etiológicos

La clasificación etiológica de la DM que recomiendan actualmente la OMS y la ADA, se divide en 4 grupos. **Tabla 2**

Esta clasificación es muy distinta a la que recomendaban antes, en la que se usaban los términos de *diabetes insulín dependiente* y *diabetes no insulín dependiente*. No obstante estos términos eran usados de forma errónea, ya que clasificaban según las necesidades de tratamiento y no según la etiología. Para las formas más frecuentes se utiliza actualmente diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (con números arábigos)^{50,51}.

Tabla 2: Clasificación etiológica de las alteraciones de la glucemia y trastornos de la regulación de la glucosa^{52,53}

<p>Diabetes mellitus tipo 1 destrucción de célula beta que habitualmente provoca insuficiencia absoluta de insulina</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Autoinmune o tipo a ✓ Idiopática o tipo b
<p>DM2 puede variar de una forma en la que predomina la resistencia a la insulina con insuficiencia relativa de insulina a una forma en la que predomina el defecto de la secreción con o sin resistencia a la insulina</p>
<p>Otros tipos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Defectos genéticos (de las células de la función beta Defectos genéticos de la acción de la insulina) ✓ Enfermedades del páncreas exocrino ✓ Endocrinopatía ✓ Inducidas por fármacos o sustancias químicas Infecciones ✓ Formas infrecuentes de diabetes con mediación inmunitaria ✓ Otros síndromes genéticos que en ocasiones se asocian a diabetes
<p>Diabetes gestacional</p> <p>Alteración del metabolismo de la glucosa detectado durante el embarazo en mujeres previamente no diabéticas</p>
<p>Clases de riesgo para diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Intolerancia a la glucosa (ITG) ✓ Glucosa basal alterada (GBA) ✓ HbA1c alterada

4.4.4. Diabetes mellitus tipo 1

Se debe fundamentalmente a la destrucción de las células beta, lo que provoca la necesidad de insulina para la supervivencia. Aparece preferentemente en niños o jóvenes, pero también en adultos, por lo cual es inadecuado denominarla juvenil o infantil⁵⁴.

Las personas que presentan la enfermedad son metabólicamente normales previamente, pero el proceso se puede detectar por la presencia de determinados anticuerpos. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-GAD, frente a las células de los islotes o anti-insulina. La tasa de destrucción de la célula beta es bastante variable, pudiendo ser rápida o lenta.

El comienzo suele ser de forma brusca, con cetoacidosis, en niños y adolescentes. Otros tienen moderada hiperglucemia basal que puede evolucionar rápidamente a hiperglucemia severa y/o cetoacidosis en presencia de infección o estrés. Algunos individuos, principalmente adultos, pueden mantener suficiente función residual de la célula beta, que previene durante años la aparición de cetoacidosis. Estos individuos pueden volverse eventualmente dependientes de la insulina, presentando riesgo de cetoacidosis y precisando tratamiento insulínico para sobrevivir. En las fases tardías de la enfermedad hay poca o ninguna secreción insulínica.

Los pacientes que desarrollan uno o más de estos anticuerpos se pueden clasificar como diabetes tipo 1A, tipo I de mediación inmunitaria. Por el contrario, hay pacientes que pueden sufrir diabetes tipo 1 en ausencia de anticuerpos autoinmunes y de signos de trastornos autoinmunes, y se clasifican diabetes tipo 1B o idiopática⁵⁵.

La diabetes tipo 1A se asocia estrechamente a halotipos o alelos específicos en los loci DQ-A y DQ-B del complejo de antígeno leucocitario humano (HLA)^{56,57}. Las concentraciones de insulina de péptido C en plasma son bajas o indetectables en las personas con diabetes tipo 1. Los pacientes con diabetes tipo 1A tienen más probabilidades de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias concomitantes, como la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison, el vitíligo y la anemia perniciosa⁵¹.

La diabetes tipo 1B, o idiopática⁵⁸, se caracteriza por concentraciones bajas de insulina y péptido C similares a las encontradas en el tipo 1A. Son propensos a presentar cetoacidosis, aunque no muestran signos clínicos de anticuerpos autoinmunitarios. Muchos de ellos son de origen africano o asiático. Se desconoce la base patogénica de su insulinopenia.

4.4.5. Diabetes mellitus tipo 2

La DM2 es la forma más frecuente de diabetes, caracterizada por trastornos de acción y secreción de la insulina. Se desconoce la etiología específica de esta forma de diabetes, no hay destrucción autoinmunitaria de las células beta.

Los pacientes con DM2 suelen mostrar una resistencia a la insulina y una insuficiencia de insulina relativa más que absoluta a lo largo de su vida. Se asocia un fracaso progresivo de las células beta a medida que evoluciona la enfermedad, aunque no necesitan insulina para sobrevivir, podrían, en fases terminales, precisarla en fase finales para el control de la glucemia⁵⁹.

La mayoría de los pacientes son obesos cuando desarrollan la diabetes, y la obesidad agrava la resistencia a la insulina. Esta resistencia mejora cuando se pierde peso o cuando se trata con fármacos, y se normaliza la glucemia como resultado.

Es habitual que la diabetes pase desapercibida durante años, ya que la hiperglucemia se desarrolla gradualmente y en estadíos iniciales no son suficientemente graves para presentar los síntomas clásicos de la enfermedad. Estos pacientes tienen aumentado el riesgo de presentar complicaciones microvasculares y macrovasculares.

El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la edad, la obesidad y la inactividad física. Muestra una fuerte agregación familiar, de forma que las personas que tienen un progenitor o un hermano con enfermedad corren un mayor riesgo, al igual que aquellas personas con obesidad, dislipidemia o hipertensión o mujeres con antecedentes de diabetes gravídica⁶⁰⁻⁶³.

4.4.6. Otros tipos específicos de DM

Existen otros tipos específicos de diabetes en los que puede identificarse el defecto o proceso subyacente de una forma relativamente específica o que tiene otros rasgos distintivos o característicos o que se asocian a enfermedades o síndromes de etiología diferenciada.

Comprenden defectos genéticos de la función de la célula beta, que engloban varios tipos asociados a defectos monogénicos, denominada habitualmente como Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). La diabetes monogénica, que resulta de la herencia de una o más mutaciones en un gen, se asocia en la mayoría de los casos a una disfunción grave de la célula beta, aunque también puede deberse a una resistencia severa a la acción de la insulina. Las mutaciones se heredan de manera dominante o recesiva, aunque se han constatado casos esporádicos. El diagnóstico molecular también puede facilitar la optimización de la terapia y el tratamiento individualizado de acuerdo con el genotipo, lo que puede llevar a una mejora en la calidad de vida.

Se debe plantear el diagnóstico de diabetes monogénica ante casos peculiares que no se encuadren bien en la DM1 o DM2, (aunque muchos casos suelen ser mal clasificados en estos grupos)⁶⁴, como sería el caso de la diabetes neonatal transitoria o permanente, si existe una penetración familiar importante, y ante síndromes de resistencia a la insulina o cuadros de hiperglucemia estable y persistente.

El diagnóstico de diabetes monogénica debe considerarse en cualquier paciente con diabetes antes de los seis meses de edad, diabetes familiar, DM1 o DM2 con datos no concordantes, y ante diversos síndromes asociados con diabetes. El estudio genético debe estar bien dirigido, con una selección clínica adecuada, y

debe efectuarse tras la valoración del nivel de insulina y el péptido C y la determinación de anticuerpos antinsulina, IA2 y GAD, aunque esto no es imprescindible en los casos de diabetes en niños menores de seis meses. En los últimos años, el descubrimiento de genes relacionados con diversos tipos de diabetes monogénica ha permitido, además de una mejor comprensión de la relación fenotipo/genotipo, un avance en el conocimiento de la homeostasis normal de la glucosa y del papel que diversos factores de transcripción desempeñan en el desarrollo y la función de la célula beta.

La diabetes monogénica comprende la diabetes tipo MODY, la diabetes neonatal, la diabetes mitocondrial, las formas de diabetes asociadas a defectos del receptor de la insulina y las lipodistrofias familiares.

En la forma MODY 2, la elevación de la glucemia en ayunas es la base del diagnóstico, mientras que en los otros tipos de MODY éste se basa más en la elevación de la glucemia postprandial; la glucemia basal puede permanecer normal⁶⁵.

Finalmente, la DM puede ser secundaria a defectos del páncreas exocrino, también, defectos genéticos de la función beta, a infecciones a fármacos o a otras endocrinopatías.

4.4.7. DM gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una intolerancia a los hidratos de carbono que se asocia a hiperglucemia de intensidad variable y que se inicia o reconoce por primera vez durante el embarazo.

La prevalencia es muy variable, y oscila en las distintas series entre el 2-14% de todos los embarazos. En el post-parto puede volver a la normalidad. Las mujeres con Diabetes Gestacional tienen a corto, medio o largo plazo riesgo de desarrollar DM2⁶⁶.

Se recomienda realizar a toda gestante no diabética mayor de 25 años un test de O'Sullivan para el cribado entre las 24-28 semanas de gestación⁶⁷.

Las mujeres con riesgo elevado de DMG son las mujeres mayores, antecedentes de intolerancia a la glucosa o de hijos macroscópicos, pertenecientes a determinados grupos étnicos de alto riesgo de DM2 y cualquier mujer embarazada que presente elevación de la glucemia ocasional o en ayunas, o con antecedentes de embarazos complicados o abortos de repetición, se debe realizar cribado aunque tengan edad inferior a 25 años.

Se considera positivo un test de cribado cuando tras la administración de 50 gr. de glucosa pura disueltos en 150 ml de agua, presenta una glucemia superior a 140 mg/dl a la hora de la ingesta⁶⁸.

Si es positivo se realiza un test de SOG con 100 gr. de glucosa pura, y con determinaciones al cabo de 1,2 y 3 horas.

Se considera que la paciente presenta una diabetes cuando presenta dos valores iguales o superiores a los siguientes:

Glucemia basal >105mg/dl

Glucemia 1 hora >190mg/dl

Glucemia 2 horas >165mg/dl

Glucemia 3 horas >145mg/dl

Si sólo uno está alterado se realizará de nuevo en 4 semanas.

Tras 1, 2 o 5 meses después del parto, o al final de la lactancia se realizará una SOG con 75 gr. de glucosa⁶⁹.

Pero el diagnóstico de la DMG y su cribado es un tema controvertido en los últimos años han surgido otros métodos diagnósticos, que han abierto un debate en la comunidad científica. Los beneficios de su diagnóstico y tratamiento quedaron bien establecidos después del estudio *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS), que comparaba los beneficios del diagnóstico y tratamiento específico frente al seguimiento obstétrico habitual⁷⁰⁻⁷². El estudio *Hyperglycemia and Pregnancy Outcome* (HAPO)⁷³ ha demostrado que el riesgo de resultados adversos maternos, fatales y neonatales, se incrementa en función de la glucemia materna a partir de la semana 24 de gestación. Se realiza un test de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) con 75gr de glucosa, y se mide en ayunas y a las 2 horas, entre la 24 y 32 semanas de gestación, se consideran normal glucemias < 105mg/dl en ayunas y <200 mg/dl a las 2 horas. Hasta la aparición del estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), existía coincidencia en emplear la estrategia de los dos pasos: primero, una prueba de

cribado (SOG) y, segundo, una prueba diagnóstica. Las diferencias están en la cantidad de glucosa que se ha de ingerir, el n. mero de determinaciones analíticas que se deben realizar, los puntos de corte y los criterios de positividad⁷⁴.

La recomendación del grupo español de diabetes y gestación⁶⁷ es la de mantener los criterios National Diabetes Data Group⁷⁵.

4.4.8. Prediabetes

El término prediabetes se refiere al período en el cual el paciente todavía no es diabético, pero tiene alto riesgo de serlo. La Organización Mundial de la Salud prefirió en 1980 utilizar el concepto de «clases de riesgo estadístico de diabetes» y relegó el de prediabetes. Más tarde, este término ha sido recuperado por la ADA para referirse a los pacientes con GBA y/o ITG. Así, la ADA señala que, aunque GBA e ITG no son en rigor entidades clínicas, comparten tanto el riesgo de progresión hacia la diabetes como hacia la enfermedad cardiovascular, y pueden observarse como estadios intermedios en la historia natural de la diabetes tipo 2⁷⁶.

La prediabetes es un concepto práctico y afín al de síndrome metabólico. Este último se define como la presencia en un mismo sujeto de alteraciones metabólicas y vasculares que incluyen obesidad central, dislipidemia aterogénica y diversos grados de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Dado el efecto nocivo de la glucosa (glucotoxicidad) y el riesgo de desarrollar DM2, hay que actuar con el fin de evitar y/o retrasar su aparición.

Según la OMS, las personas tienen un riesgo elevado de desarrollar DM2 si presentan alguno de los siguientes dos estados: GBA, si la concentración de glucemia en ayunas se encuentra entre 110 y 125 mg/dl, o ITG, si la concentración de glucemia se encuentra entre 140 y 199 mg/dl dos horas después de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa⁷⁷. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) estableció los mismos umbrales para la ITG, pero decidió reducir el límite inferior para definir GBA como 100 mg/dl e introdujo la HbA1C entre 5,7 % y 6,4 % como una nueva categoría de riesgo elevado de desarrollar DM2, ampliando la recomendación original hecha por el International Expert Committee (IEC) de que el alto riesgo estaba dado por los niveles de 6,0% a 6,4%⁷⁸.

Aunque GBA e ITG tienen en común una glucemia basal por encima de lo normal, GBA y/o ITG no se comportan de igual modo. Así, la ITG es un indicador altamente sensible de la incidencia de diabetes, con un índice de conversión que puede estar en torno al 10% anual⁷⁹. La GBA, por su parte, diagnosticada con los antiguos criterios diagnósticos ADA de 1997, comprende un conjunto más heterogéneo de alteraciones glucémicas correspondientes a un estadio de deterioro metabólico más tardío, probablemente se comporta como un indicador más específico de la incidencia de diabetes, pero mucho menos sensible que la ITG.

Mediante el cribado oportunista en atención primaria se puede diagnosticar tanto la diabetes como a los sujetos con glucemia basal alterada (GBA) o tolerancia anormal a la glucosa (ITG), considerados como prediabéticos. Los nuevos criterios para el diagnóstico de la GBA propuestos por la ADA en 2003 parecen ser menos adecuados que los previos, de 1997.

Hay una creciente evidencia de que la intervención terapéutica encaminada a modificar los estilos de vida en la población de riesgo puede ser eficaz para prevenir el desarrollo de la diabetes⁸⁰. Además ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la intervención farmacológica en el sujeto prediabético, por lo que en un futuro es posible que se pueda disponer de este recurso en individuos de especial riesgo y/o incapaces de modificar sus hábitos.

4.4.9. Intolerancia a la glucosa (ITG)

La ITG es un estadio de la alteración de la regulación de la glucosa, que se puede observar en individuos cuya tolerancia a la glucosa se encuentra por encima del intervalo normal, y por debajo del valor que se considera diagnóstico de diabetes.

En España el 9,2% de los sujetos presentan esta alteración según el estudio diabetes.

Se necesita un test de tolerancia a la glucosa para clasificar a estos pacientes, ya que no puede definirse con las concentraciones de glucosa en ayunas. Las personas con ITG tienen riesgo elevado de presentar diabetes, aunque no todas lo hacen⁸¹. Algunas personas revierten a una tolerancia a la glucosa normal y otras continúan con ITG durante muchos años.

El riesgo de sufrir arteriopatía es mayor que en edades similares, pero raramente aparecen complicaciones microvasculares⁸².

La ITG es más frecuente en personas obesas, y, a menudo, se asocia a hiperinsulinismo y resistencia a la insulina.

Dado el alto riesgo de evolucionar a diabetes, hay estudios aleatorizados en estos sujetos, que han demostrado que puede reducirse o retardarse mediante intervenciones en los hábitos de vida, como medidas dietéticas, para reducir el peso y un aumento de la actividad. Hay fármacos como la metformina, acarbosa y troglitazona que han demostrado la reducción de la incidencia de DM2 en personas con ITG.

4.4.10. Glucemia basal alterada (GBA)

La GBA es otro estadio dentro de las alteraciones de la homeostasis de la glucosa. Esta categoría se introdujo en la clasificación de la ADA en de 1997 y en la de la OMS de 1999 para incluir aquellos sujetos cuya glucemia es mayor de lo normal pero menor del valor diagnóstico de diabetes.

Actualmente se considera que las personas con un glucemia en ayunas de 100 a 125 mg / dl (5,6 a < 7,0 mmol / l). Si se realiza un test de SOG se podrá ver que algunas de ellas desarrollan un ITG y otras diabetes (glucosa a las 2h > 200 mg / dl).

La ADA introdujo la categoría de GBA en 1997, cuando redujo la glucemia en ayunas para el diagnóstico de la glucosa de 140 a 126 mg / dl o mayor (>7, 0 mmol/l). El intervalo de glucemia en ayunas para definir GBA se estableció de 110-125 mg /dl (6,1 a < 7,0 mmol/l), pero tras una revisión en 2003, se estableció en 100 a 125 mg /dl (5,6 a < 7,0 mmol/ l)⁸³.

Aunque comparten el riesgo elevado de progresar a DM2^{84,85} la proporción de casos es menor con GBA que con ITG en la mayoría de poblaciones^{86,87}.

4.4.11 Criterios diagnósticos de diabetes y estadios relacionados

La DM puede presentarse con síntomas característicos como sed, poliuria, polifagia, visión borrosa, aunque frecuentemente estos síntomas están ausentes, y la hiperglucemia no se manifiesta durante mucho tiempo antes de ser diagnosticada⁸⁸.

Para establecer el diagnóstico de DM se utilizan puntos de corte de glucemia y de HbA1c, basados en conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo.

4.4.11.1 Criterios OMS-85 ⁸⁹

Los criterios diagnósticos de la diabetes utilizados desde la década de los 80 fueron establecidos por el National Diabetes Data Group de Estados Unidos en 1979, y corroborados por la OMS en 2 documentos de 1980 y 1985.

Se consideraba diabético, sin cuadro clínico característico, al sujeto con valores confirmados de glucemia basal (GB) ≥ 140 mg/dl. O bien si se determinaba la glucemia a las 2h tras el SOG (75g de glucosa por vía oral) y se obtenían cifras superiores a 200mg/dl. Asimismo, se catalogaba a los sujetos con cifras de 140–200 en la SOG en la categoría de «intolerancia oral a la glucosa» (ITG), con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes, aunque con posibilidades de normalización.

4.4.11.2 Criterios ADA-97⁹⁰

En 1997, un comité de expertos, por encargo de la ADA, modificó los criterios diagnósticos, vigentes desde 1980, que posteriormente fueron adoptados por la OMS y el Consenso Europeo (1999). La ADA estableció que el diagnóstico clínico de la diabetes debía basarse en la capacidad predictiva de determinados puntos de corte de la variable cuantitativa continua la glucemia sobre la aparición de las complicaciones, y propuso la cifra de 126 mg/dl. Esta recomendación fue aceptada por la OMS⁴. Así pues, se establecería el diagnóstico de diabetes en el caso de detectarse una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas clásicos; o bien 2 glucemias basales ≥ 126 mg/dl. También se considera posible, la realización de una SOG diagnóstica⁹¹.

Además se definió una nueva categoría diagnóstica: «glucemia basal alterada» (GBA), con rangos de 110–125mg/dl, y preferida a la de ITG para clasificar a los sujetos no diabéticos pero con alteraciones del metabolismo glucídico. Persisten no obstante divergencias en la estrategia diagnóstica y la utilización de la SOG.

En la infancia los criterios diagnósticos son los mismos.

Los motivos para ese cambio se basaron en varios estudios observacionales, en distintas poblaciones, que demuestran que el riesgo de presentar complicaciones específicas (microvasculares) de la diabetes se corresponde con un valor de glucemia basal superior a 123-126 mg/dl, adoptándose por consenso el valor de 126 mg/dl (7,0 mmol/l)^{92,93}. Además, este punto de cohorte se correlaciona con un valor ≥ 200 mg/dl tras una SOG con 75 g de glucosa, y presenta menor variabilidad post-carga⁹⁴.

El Comité recomendó como método de diagnóstico la glucemia basal en ayunas, un instrumento de medida preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación.

Los valores deben confirmarse, al menos en otra ocasión, antes de establecer el diagnóstico definitivo, excepto en presencia de síntomas clásicos y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl.

4.4.11.3 Criterios ADA-03⁹⁵

Posteriormente, la ADA volvió a admitir en 2003 la validez de la categoría diagnóstica de ITG para predecir el futuro desarrollo de diabetes. Su índice de conversión es en torno al 10% anual, y se correlaciona mal con la GBA, que resulta ser un conjunto más heterogéneo de alteraciones glucémicas, y un indicador más tardío y menos sensible de deterioro metabólico.

De este modo, se recupera la SOG, y se reclasifica GBA e ITG como «prediabetes». Se reduce, sin embargo el límite inferior del intervalo diagnóstico de la GBA, hasta 100mg/dl, para mejorar su correlación con la ITG. La validez de esta última recomendación ha sido ampliamente discutida^{96,97} y continúa sin haber sido universalmente aceptada.

4.4.11.4 Criterios ADA 2010-2014^{98,99}

La hemoglobina A1c es la principal fracción de la hemoglobina total que está glicada, y guarda una fuerte correlación con los niveles medios de glucemia¹⁰⁰.

El comité de la ADA propuso en 2010 su uso como método diagnóstico (ver **tabla 3**) ya que ofrece un mejor índice glucémico, y correlación entre HbA1c y complicaciones microvasculares: la correlación con la retinopatía es más consistente que la glucosa en ayunas.

Por otro lado, la estandarización de la HbA1c tiene menos variabilidad y mayor estabilidad que la glucemia basal, según los estudios DCCT y UKPDS.

Además, la HbA1c no precisa de la preparación previa por parte del paciente, ya que no se afecta por modificaciones agudas puntuales de la glucemia.

Se considera el patrón de referencia para el control y ajuste del tratamiento.

El uso de los criterios diagnósticos previos continúa considerándose aceptable.

Se consideraba a los pacientes con “glucemia basal alterada” (GBA) o “intolerancia a la glucosa” (IGT) como “*prediabetes*”, pero la ADA denomina “categorías de riesgo” para desarrollar una diabetes, e indica que deben ser catalogadas como factores de riesgo para desarrollar DM, más que como entidades propias. En ausencia de gestación, tanto la GBA como la IGT no son consideradas entidades clínicas en sí mismas pero conllevan no sólo un elevado riesgo de desarrollar diabetes, sino también de enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, son entidades intermedias entre la normalidad en el metabolismo hidrocarbonado y la diabetes, y están íntimamente relacionadas con el síndrome metabólico y sus componentes.

En 2010 la ADA incluyó como método diagnóstico la HbA1c, basándose en estudios epidemiológicos sobre población no diabética que demuestran que demuestran que cifras de HbA1c $\geq 6,5\%$ se asocian a retinopatía con la misma prevalencia que una glucemia basal $\geq 126\text{mg/dl}$ o cifras de glucemia a las 2 horas de un Test de sobrecarga oral a la glucosa (SOG) $\geq 200\text{mg/dl}$. Sería necesario repetir la medida, salvo en individuos sintomáticos con glucemia mayor de 200mg/dl .

Tabla 3. Resumen de criterios diagnósticos de diabetes

	Criterios OMS-1985	Criterios ADA-1997	Criterios ADA-2003	Criterios ADA- 2010
Diabetes	<p>1. Síntomas clásicos y elevación inequívoca de glucemia</p> <p>2. Glucemia basal ≥ 140mg/</p> <p>3. SOG glucemia 2 horas ≥ 200mg/dl</p>	<p>1. Síntomas clásicos y glucemia al azar ≥ 200mg/dl</p> <p>2. Glucemia basal ≥ 126 mg/dl</p> <p>3. SOG glucemia 2 horas ≥ 200mg/dl</p>	<p>1. Síntomas clásicos y glucemia al azar ≥ 200mg/dl</p> <p>2. Glucemia basal ≥ 126mg/dl</p> <p>3. SOG glucemia 2 horas ≥ 200mg/dl</p>	<p>1. Síntomas clásicos y glucemia al azar ≥ 200mg/dl</p> <p>2. Glucemia basal ≥ 126mg/dl</p> <p>3. SOG glucemia 2horas≥ 200mg/dl</p> <p>4. HbA1c $\geq 6,5$mg/dl</p>
GBA		<p>Glucemia basal: 110–125 mg/dl</p>	<p>Glucemia basal: 100–125 mg/dl</p>	<p>1. Glucemia basal: 100–125 mg/dl</p> <p>2. HbA1c 5,7-6,4%</p>
ITG	SOG=140–199 mg/dl	SOG=140–199 mg/dl	SOG=140–199 mg/dl	SOG=140–199 mg/dl

4.5. Epidemiología de la DM2 en España

4.5.1. Introducción

La DM1 se reconoce fácilmente y en una sociedad con acceso a la información médica se detectan prácticamente todos los casos nuevos. Sin embargo, el reconocimiento de la DM2 depende de la gravedad de los síntomas, de la actividad diagnóstica del sistema sanitario y de los criterios diagnósticos elegidos.

El número de personas con diabetes se está incrementando de una forma alarmante debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, a la obesidad y al sedentarismo. Las estimaciones indican que para el año 2030 su prevalencia alcanzará proporciones epidémicas afectando a 366 millones de personas en todo el mundo¹⁰¹.

La diabetes se sitúa entre la cuarta y sexta causa de muerte en los países desarrollados. Sin embargo, esta posición está enmascarada por el hecho de que los registros de mortalidad agrupan procesos relacionados (p. ej. enfermedades cardiovasculares, cáncer, etc.) sin mención específica de la diabetes. La tasa bruta de mortalidad por diabetes en España, obtenida de los certificados de defunción, es del 29,3 por 100.000 habitantes/año en mujeres (tercera causa de mortalidad) y del 16,1 en hombres (séptima causa). Estas tasas son intermedias respecto a otros países de Europa (7,9 en Grecia y 32,2 en Italia)⁷⁰.

La mortalidad es 2-3 veces mayor que en la población no diabética, sitúa entre la cuarta y octava causa de defunción en los países desarrollados, principalmente por complicaciones renales en la diabetes iniciada en edades jóvenes, y cardiovasculares, en especial por cardiopatía coronaria, en la diabetes diagnosticada después de los 40 años. La importancia de las distintas causas de muerte es enfermedad coronaria 40-60%, accidentes cerebrovasculares (ACV) 5-

15% e insuficiencia renal 3-5%. La mortalidad en el infarto agudo de miocardio es de 1,5-2 veces superior, en especial en los diabéticos de menos de 40 años y en las mujeres. En España, ocupa la tercera posición en mujeres y la séptima en los varones¹⁰².

Una de las limitaciones que tienen los estudios de mortalidad es la subestimación del problema, ya que la diabetes no consta en los certificados de defunción habitualmente, porque las causas de muerte son debidas a las complicaciones de la misma¹⁰³.

La mortalidad en los adultos con diabetes es más alta que en los no diabéticos, tanto en estudios de seguimiento como en transversales¹⁰⁴. Aunque no todos los estudios identifican los mismos factores de riesgo para la mortalidad, éstos incluyen la edad al comienzo de la diabetes, el sexo, la duración de la diabetes y los factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión o elevada presión sistólica, hiperlipemia y sedentarismo. Entre los factores de riesgo para la mortalidad pueden también incluirse la obesidad, el uso de la insulina y la falta de control de la glucemia. En las personas con diabetes no dependientes de la insulina, los que presentan marcadores de riesgo y complicaciones como microalbuminuria o retinopatía tienen un riesgo más alto de mortalidad. Las causas de mortalidad más frecuentes son las enfermedades del corazón con un 70%, seguidas de la propia diabetes, el cáncer y la neumonía¹⁰⁵.

La elevación crónica de los niveles de glucosa en la sangre, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos siendo especialmente sensibles los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos donde las complicaciones de la diabetes son más marcadas. De hecho, en prácticamente

todas las sociedades desarrolladas, la diabetes se ha convertido en una de las principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad terminal¹⁰⁶.

Adicionalmente, la diabetes conlleva un importante riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) tanto por sí misma como por su asociación a otros factores de riesgo como hipertensión arterial y dislipemia que tienen un efecto más dañino en presencia de diabetes. El resultado final es que las personas con DM2 tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de desarrollar ECV que la población general y entre un 50 y un 80% de las personas con diabetes muere por ECV^{107,108}.

4.5.2. Prevalencia de DM2 en España

Los distintos estudios de prevalencia de DM2 realizados en España indican un incremento en los últimos años, estimándose actualmente entre el 10-15%. En resumen, el cambio de criterios diagnósticos de diabetes, el envejecimiento de la población, una menor mortalidad en diabéticos o un verdadero aumento de incidencia han podido influir en este fenómeno.

Conocer las diferentes prevalencias de DM2 es importante tanto para determinar el estado de salud de una población como para planificación de los recursos sanitarios destinados a su atención y posible prevención. En España son múltiples los estudios con base poblacional realizados que aportan datos sobre prevalencia de diabetes total (conocida + ignorada) e intolerancia a la glucosa (ITG) **Tabla 4**.

Tabla 4. Estudios españoles de prevalencia de DM

	Año de publicación	Edad (años)	muestra	DM2	ITG	Criterios
León	1992	>18	572	5,6%	10,3%	OMS 85
Lejona (Euskadi)	1993	>30	862	6,4%	10,4%	OMS 85
Cerdaña (Cataluña)	1994	>6	492	5,5%	-----	OMS 85
Galicia	1995	40-69	1275	7,5%	-----	OMS 85
Aragón	1997	10-74	935	6,1%	7,2%	OMS 85
Cataluña	1999	30-89	3839	10,3%	11,9%	OMS 85
Albacete (Castilla La Mancha)	2000	>18	1263	9,8%	-----	OMS 99
Guía (canarias)	2001	>30	691	18,7%	17,1%	OMS 85
SIRS (multicéntrico)	2001	34-69	2949	10,2%	9,4%	OMS 99
Pizarra (Málaga)	2002	>18	1226	14,7%	11,5%	OMS 99
Asturias	2003	30-75	1034	11,3%	13,2%	OMS 99
Yecla (Murcia)	2004	>30	286	12,6%	13,2%	OMS 99
Girona (Cataluña)	2004	25-74	1748	13%	-----	ADA 97
Telde (canarias)	2005	30-82	1030	13,2%	11,4%	OMS 99
Valencia	2006	18-88	668	14,8%	11,8%	OMS 99
Sevilla	2006	>18	537	10,2%	7,4%	OMS 99
Di@betes	2011	>18	5072	13,8%	9,2	OMS 99

Los estudios de prevalencia de DM2 en España son múltiples y con variedad de métodos diagnósticos.

En la provincia de **León** se realizó estudio transversal mediante un cuestionario y SOG que incluyó a 572 individuos. La prevalencia de diabetes fue del 5,6% (criterios OMS 85), con un ratio conocida/ignorada de 2,2/1. La prevalencia de diabetes tratada fue 1,9% y la de ITG fue 10,3%. Las variables más fuertemente asociadas a la presencia de DM2 fueron la edad, historia familiar de diabetes y obesidad¹⁰⁹

En **Lejona** (Vizcaya) el estudio incluyó a 862 individuos mayores de 30 años seleccionados de forma aleatoria. Mediante SOG, con criterios OMS 85, se determinó una prevalencia de DM2 de 6,4% (IC del 95%: 4,75-8,01%), 2,8% correspondía a diabetes conocida y 3,6% a diabetes ignorada. La prevalencia de ITG fue 10,4% (IC del 95%: 8,40-12,48%). Las variables con mayor asociación a diabetes fueron obesidad, talla baja, hipertensión y edad superior a 50 años¹¹⁰.

El estudio realizado en la comarca de la **Cerdaña** (Cataluña) se realizó en 492 personas mayores de 6 años seleccionadas mediante muestreo aleatorio sobre padrón, con SOG en 333 sujetos. La prevalencia de diabetes total fue 5,5% (criterios OMS 85) con un 1,2% de DM desconocida¹¹¹.

En **Galicia** se realizó un estudio transversal con 1275 individuos de 40 a 69 años seleccionados del censo electoral realizándose cuestionario, exploración y determinación de glucemia capilar en ayunas. La prevalencia de diabetes fue de 7,5% (criterios OMS 85) siendo independientemente del sexo o el hábitat rural o urbano e incrementándose de forma significativa con la edad¹¹².

En **Aragón** también se realizó un estudio poblacional transversal con selección de una muestra de 935 sujetos entre 10 y 74 años. En todos salvo diabéticos conocidos se realizó una SOG. Las prevalencias de diabetes conocida, diabetes ignorada e ITG fueron 3,1%, 3% y 7,2% respectivamente (criterios OMS 85). Tanto la diabetes como ITG se asociaron a hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol descendido, sobrepeso y distribución abdominal de la grasa⁹.

En el estudio de **Cataluña** se incluyeron 3839 sujetos de 30-89 años: En 2214 se realizó SOG, y 1625 fueron entrevistados por teléfono. La prevalencia de diabetes (criterios OMS 85) fue de 10,3% (IC del 95%: 9,1-11,6%). Las prevalencias de diabetes conocida, diabetes ignorada e ITG fueron 6,4%, 3,9% y 11,9% en hombres y 6,9%, 3,4% y 11,9% en mujeres. Los factores que más se asociaron a diabetes fueron edad, obesidad, hipertensión arterial e historia familiar de diabetes¹¹³.

En la provincia de **Albacete** se estudió una muestra de 1263 sujetos mayores de 18 años. Aplicando criterios OMS 99 se obtuvo una prevalencia de diabetes del 9,8%. Se encontró asociación de diabetes con edad, IMC, HTA, dislipemia, HDL-colesterol descendido, fibrinógeno elevado, crecimiento ventricular izquierdo, arritmias y artropatía periférica¹¹⁴.

En el estudio Guía (**Gran Canaria**) se encontró una de las mayores prevalencias de diabetes e ITG en población caucásica. Un total de 691 sujetos mayores de 30 años fueron seleccionados mediante muestreo estratificado por edad y sexo del pueblo de Guía realizándose cuestionario, exploración y SOG salvo en diabéticos conocidos. La prevalencia de diabetes fue 15,9% (criterios ADA 97) y 18,7% (criterios OMS 85). Las prevalencia de glucemia basal alterada (GBA) e ITG fueron 8,8% y 17,1% respectivamente. La prevalencia de diabetes ajustada a la población

de Segi fue 12,4% (criterios OMS 85). Los factores de riesgo asociados a diabetes fueron edad, IMC, índice cintura-cadera, tensión arterial sistólica y media, triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol descendido. La edad, el IMC, y la hipertensión arterial sistólica se asociaron con GBA e ITG. La concentración de triglicéridos también se asoció a GBA¹¹⁵.

El **SIRS (Spanish Insulin Resistance Study)** incluyó 2949 participantes con edades entre 34 y 69 años seleccionados de 7 ciudades españolas (Arévalo, Talavera de la Reina, Guadalajara, La Coruña, Avilés, Vic, Alicante y Mérida). La prevalencia cruda de DM2 encontrada fue 10,2% (criterios OMS 99), superior a el 9,5% de la población caucásica del SAHS (San Antonio Heart Study) y claramente inferior a las encontradas en las poblaciones de origen mejicano de el México City Diabetes Study (MCDS) y el propio SAHS (14,2% y 21,9% respectivamente)¹¹⁶.

El estudio **Pizarra (Málaga)** se estudiaron 1226 personas de 18-65 años realizándose cuestionario, exploración y análisis completos incluyendo SOG en 982 casos. Aplicando criterios OMS 99 la prevalencia de diabetes fue 14,7% (8,8% no conocida). La prevalencia de GBA fue 12,4% y la de ITG 11,5%. La prevalencia de todas las alteraciones se encontró fuertemente asociada a la edad²¹.

El estudio de **Asturias** se realizó en 1034 individuos entre 30-75 años seleccionados mediante muestreo por conglomerados bietápico incluyendo toda la población de la comunidad asturiana, realizándose SOG en todos los casos salvo diabéticos conocidos. La prevalencia de diabetes conocida fue 4% (IC del 95%: 2,8-5,1%). La prevalencia de diabetes ignorada fue 5,9% (IC del 95%: 4,5-7,4%) con criterios OMS 85; 3,5% (IC del 95%: 2,5-4,6%) con criterios ADA 97 y 7,3% (IC del 95%: 5,8-8,8%) usando criterios OMS 99²⁰. La prevalencia de ITG fue 13,2%. Los factores que se asociaron a DM2 de manera independiente fueron la edad, la

hipertensión arterial, tener antecedentes familiares de diabetes, la obesidad y la hipertrigliceridemia.

En la localidad de **Yecla** (Murcia) se estudiaron 286 personas de las cuales 261 fueron sometidas al test de SOG. Aplicando criterios OMS 99 la prevalencia global de DM2 fue 12,63% (IC del 95%: 9,63-15,63%), la de ITG del 13,2% (IC del 95%: 9,1-17,3%). El ratio DM2 conocida/ignorada fue 0,87/1. La DM2 se relacionó con mayor sobrepeso, mayor edad y cifras más elevadas de HbA1c, insulina basal e IR¹¹⁷.

El estudio de prevalencia de DM2 en la Provincia de **Girona** se realizó en una muestra de 1748 personas de 25-74 años representativa de la población general. Se obtuvieron los antecedentes personales de DM conocida y la glucemia en ayunas en sangre venosa. Se aplicaron criterios de la ADA de 1997. Las prevalencias ajustadas por edad de DM2 conocida, DM2 global y GBA fueron 7,7% (IC del 95%: 7,3-8,1%), 10% (IC del 95%: 9,6-10,5%) y 7,6% (IC del 95%: 7,2-8,1%). Se observó una mayor prevalencia de DM2 en varones y un aumento con la edad¹¹⁸.

El estudio poblacional realizado en **Telde** (Gran canaria) incluyó 1030 individuos de 30-82 años seleccionados aleatoriamente, realizándose cuestionario, exploración y SOG. La prevalencia de DM2 ajustada a edad y aplicando criterios OMS 99 fue 15,8% (IC del 95%: 11,8-19,8%) en hombres y 10,6 % (IC del 95%: 7,1-14,1%) en mujeres. La prevalencia global fue 13,2% (IC del 95%: 11,1-15,2%). De los sujetos con diabetes 55,4% de los hombres y 38,2% de las mujeres no estaban diagnosticados. Las prevalencias de IGT y GBA fueron 11,4% (IC del 95%: 9,5-13,4%) y 2,8% (IC del 95%: 1,8-3,8%) respectivamente. En análisis multivalente se asociaron de manera independiente a DM2 la edad, el perímetro abdominal, los

triglicéridos plasmáticos y la historia familiar de diabetes en ambos sexos mientras que los niveles de PCR > 1mg/dl mostraron asociación a diabetes sólo en hombres¹¹⁹.

Los datos del estudio de **Valencia** incluye a toda la comunidad valenciana. Hasta 2006 sido estudiados 668 sujetos entre 18 y 88 años. Con criterios OMS 99 presentan DM2 el 14,8% (IC del 95%: 12,2-17,8%) de los cuales 45,5% desconocían el diagnóstico. La prevalencia de GBA es 6,7%, ITG 8,4%, GBA+ITG 3,4 % y glucemia normal 66,6%¹²⁰.

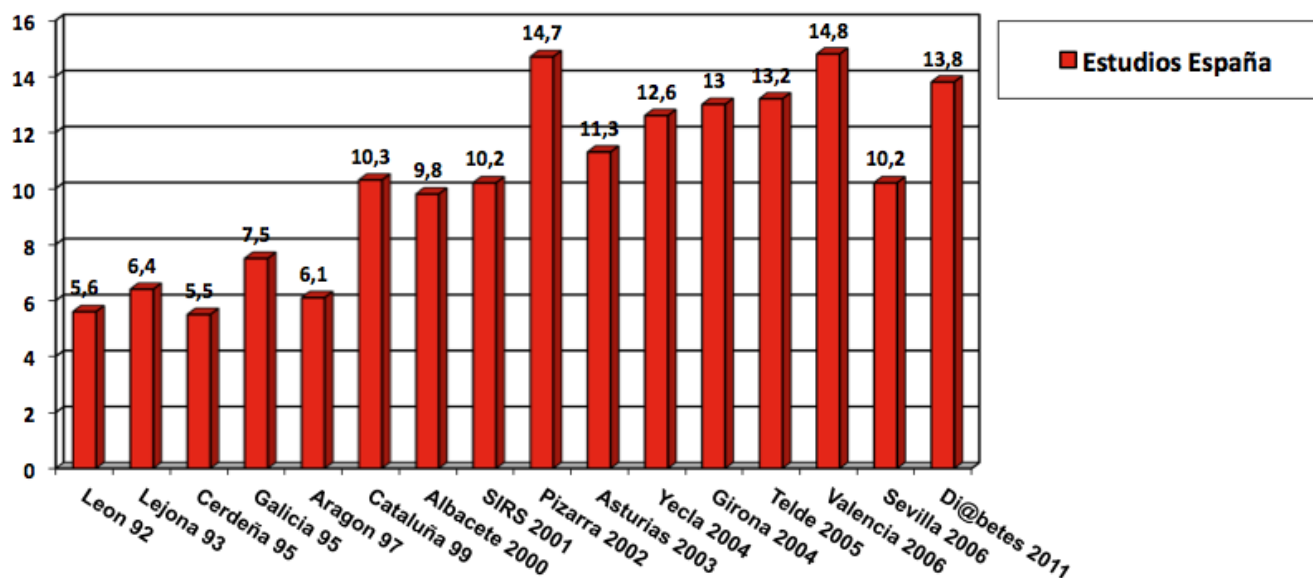
El estudio de **Sevilla** incluye 15 municipios (5 urbanos, 5 interurbanos y 5 rurales). Por el momento se han estudiado 537 sujetos, 249 hombres y 288 mujeres con edad 44 +/- 15 años, realizándose SOG con determinación de glucemia basal y 2 horas. Los resultados indican una prevalencia de DM2 de 10,24% (criterios OMS 99), DM2 no conocida 2,6%, ITG 7,4 %¹²¹.

Del análisis de estos estudios se desprende que la prevalencia de DM2 entre 6-10% establecida en España⁶, estaba basada en datos antiguos. Si se analizan los últimos estudios realizados y excluyendo el ya citado estudio guía podemos estimar que la prevalencia actual de DM2 en España está entre el 10-15%. **Figura 1**

El **estudio di@betes** es el primer estudio nacional de España en estudiar la prevalencia de la diabetes y de la regulación de la glucosa. Se trata de un estudio poblacional, con la participación de 100 centros médicos, y 5072 participantes, elegidos aleatoriamente. Las variables del estudio fueron una encuesta clínica y demográfica estructurada, estilo de vida y examen físico (peso, talla, IMC, cintura y circunferencia de cadera, presión arterial y SOG con 75gr de glucosa). El 30 % de la población del estudio tenía algún trastorno de la regulación de los hidratos de carbono. La prevalencia global de DM ajustada por edad y sexo fue del 13,8% (IC

05% 12,8-14,7%), de los cuales el 50% desconocían que padecían la enfermedad diabética. La prevalencia de GBA y ITG, y la combinación de ambas ajustada por edad y sexo fue del 3,4%(IC 95% 2,9-4,0%), 9,2% (IC 95% 8,2-10,2%) y el 2,2% (IC 95% 1,7-2,7%), respectivamente. La edad aumenta de forma significativa la prevalencia de la glucosa y la regulación de la misma ($p<0,0001$), mayor en hombre que en mujeres ($p<0,001$). Este estudio aporta una muestra representativa a nivel nacional de la prevalencia de la DM en población española.

Figura1. Evolución de las prevalencias de diabetes en España



Anteriormente, se han analizado las posibles causas del incremento de la prevalencia de la DM, que se pueden resumir en los siguientes puntos:

1) Cambio de criterios diagnósticos de DM2: En 1999 la OMS decide reducir el punto de corte de glucemia en ayunas para diagnosticar diabetes de 140 mg/dl a 126 mg/dl, sin cambiar el criterio de glucemia 2h tras SOG \geq 200 mg/dl. Este hecho haría adelantar en 30 meses el diagnóstico de la DM2^{122,123}.

2) Envejecimiento de la población: Uno de los factores más determinantes en la prevalencia de diabetes es la edad, por tanto, el aumento en el número de individuos en tramos de edad avanzada conduce a un incremento global de prevalencia de diabetes.

3) Descenso de mortalidad en diabéticos: La mejora en las condiciones de vida y el tratamiento intensivo de la DM2 así como de sus complicaciones, han llevado a un descenso en la mortalidad en este grupo.

4) Aumento en la incidencia de diabetes: Otro posible factor implicado sería un aumento en la incidencia de diabetes o bien un descenso en su edad de comienzo. Aunque no disponemos de datos en España para evaluar este fenómeno parece que al menos en estas poblaciones sí se ha objetivado un incremento en la incidencia de diabetes durante estos años.

4.6. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

4.6.1. Introducción

La DM2 es una enfermedad progresiva por el deterioro progresivo de la célula beta lo que provoca una hiperglucemia a largo plazo. Los avances de los últimos años en el conocimiento de la resistencia a la insulina y de la disfunción de la célula beta, y en el papel esencial que la funcionalidad de la célula beta juega en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, parecen críticos para mejorar el tratamiento de esta enfermedad¹²⁴. La DM es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizado por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción insulínica, en la acción de la insulina o en ambos.

Así pues la DM no es una enfermedad como tal, sino un heterogéneo grupo de síndromes que englobando a diversas entidades clínicas, tienen en común la elevación persistente de la glucemia.

Se han descrito 3 alteraciones fisiopatológicas asociadas a la diabetes tipo 2: una *secreción de insulina alterada*, una *producción hepática* de glucosa aumentada, una *resistencia a la insulina* en el tejido muscular, el tejido adiposo y el hígado.

La tolerancia normal a la glucosa depende de un mecanismo dual tipo *feed-back* o *retroalimentación*, controlado por el efecto de la glucosa plasmática sobre la secreción de insulina y por la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Aunque existe controversia respecto a cuáles el defecto inicial más importante en el desarrollo de la hiperglucemia de la DM2, se acepta que tanto la alteración de la función de la célula beta pancreática como la resistencia periférica a la insulina son necesarias para la aparición completa del síndrome de la diabetes tipo 2¹²⁵.

La disminución de la sensibilidad periférica a la insulina acompaña a la alteración de la tolerancia normal a la glucosa, como se ha demostrado utilizando el método de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico¹²⁶.

Inicialmente, la glucemia permanece normal en sujetos susceptibles, a expensas de una elevación de los valores circulantes de insulina. Una elevación posterior de la glucemia hasta 140 mg/dl es capaz todavía de incrementar la insulinemia basal. Sin embargo, por encima de glucemias de 140 mg/dl, la secreción de insulina decae bruscamente y, con ello, se eleva la producción hepática de glucosa en términos absolutos.

El fallo de la célula beta marca la fisiopatología de la DM2 para compensar la resistencia a la insulina, hecho demostrado en estudios longitudinales con indios Pyma¹²⁷.

En los individuos susceptibles, la progresión desde la normoglucemia a la intolerancia a la glucosa y a la DM2 en los indios Pyma se produce por un deterioro paulatino de la sensibilidad a la insulina y de funcionalidad de la célula beta. Ambos factores están relacionados de forma intrínseca y son interdependientes, de manera que deben ser considerados en tándem. En individuos no diabéticos, la sensibilidad a la insulina y la funcionalidad de la célula beta se relacionan de forma hiperbólica^{128,129}. Así, los cambios en la sensibilidad a la insulina son compensados por cambios opuestos en la capacidad secretora del páncreas, de manera que el producto sensibilidad a la insulina secreción de insulina se mantiene constante (índice de disposición). Este índice refleja la condición metabólica en relación con el grado de tolerancia a la glucosa de un individuo determinado, es decir, la contribución relativa de su sensibilidad a la insulina y de su capacidad secretora de insulina a la misma.

4.6.2. Factores genéticos frente a factores ambientales

La DM2 es un síndrome heterogéneo cuyas causas son multifactoriales. El riesgo de desarrollar DM2 depende de la interacción entre factores genéticos y ambientales, que pueden afectar a la funcionalidad de la célula beta y a la sensibilidad periférica a la insulina (resistencia a la insulina). El estudio de las bases genéticas de la DM2 es complejo, por ser una enfermedad poligénica. Numerosos factores genéticos y ambientales, como la obesidad, la distribución de la grasa corporal, la actividad física, la edad, el sexo y la raza, tienen influencia tanto la sensibilidad a la insulina como en la secreción pancreática de insulina^{130,131}.

Los factores genéticos parecen ser importantes para determinar la susceptibilidad de desarrollar DM2. La concordancia en gemelos idénticos o univitelinos se estima en un 60-90%. La presencia de DM2 en un familiar de primer grado incrementa el riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de la vida en más de 5 veces (40%)¹³². La predisposición genética a la DM2 se ha demostrado en varios grupos raciales en familiares de primer grado de pacientes con diabetes tipo 2. Los familiares de primer grado de diabéticos tipo 2 presentan alteraciones progresivas con el deterioro de la tolerancia a la glucosa, tanto en la sensibilidad a la insulina como en la funcionalidad de la célula beta¹³³.

Finalmente, respecto a los factores ambientales, existe suficiente evidencia epidemiológica acerca de su importancia en la diabetes tipo 2. La obesidad y la vida sedentaria favorecen el desarrollo de DM2 en sujetos genéticamente susceptibles. La distribución de la grasa también es importante. El aumento de la grasa visceral (obesidad androide), más susceptible a la lipólisis, produce aumento de los valores circulante de ácidos grasos libres, que pueden contribuir al 55 %

incremento de la resistencia a la insulina y de la disfunción de la célula beta, y en último término, a la DM2¹³⁴.

4.6.3. Alteraciones en la célula beta como marcadores de progresión en la diabetes tipo 2

Las alteraciones de la célula beta no solamente son esenciales en la aparición de la DM2, sino que parecen ser de gran importancia en la progresión de la enfermedad. El estudio UKPDS demostró que el control metabólico de la diabetes se deteriora con el tiempo, independientemente del tipo de fármaco utilizado al comienzo de la enfermedad¹³⁵.

Este deterioro metabólico progresivo, propio de la historia natural de la DM2, se produce por la disminución, con el tiempo, de la capacidad secretora de la célula beta. La hiperglucemia de la diabetes produce una hiperestimulación de la secreción de insulina (hiperinsulinemia) como mecanismo compensador frente a los valores supranormales de glucemia, provocando finalmente el agotamiento de las células beta pancreáticas para mantener una respuesta adecuada frente a la hiperglucemia. Ninguno de los fármacos empleados en el UKPDS fue capaz de revertir o preservar la funcionalidad de la célula beta^{136,137}. Esta alteración fisiopatológica es la responsable de la progresión de la DM2.

Otras alteraciones que pueden contribuir a la disfunción de la célula beta, y pueden ser relevantes tanto en la aparición como en la progresión de la DM2 son las siguientes:

a) alteraciones en la secreción de insulina y el procesamiento anormal de la proinsulina. La razón proinsulina/insulina, como medida de la eficiencia de la conversión de proinsulina, está aumentada en la DM2 respecto a la de los

individuos sanos, por esto podría constituir un marcador temprano en sujetos susceptibles de progresión hacia la diabetes tipo 2¹³⁸.

b) depósito de sustancia de presentes en el 90% de los diabéticos tipo 2. El procesamiento defectuoso de la proinsulina en la célula beta provoca el depósito intracelular progresivo del polipéptido amiloide (IAPP)^{139,140}. Parece que los depósitos de amiloide, ya desde etapas tempranas de la enfermedad, podrían contribuir a la destrucción de las células beta y a agravar el defecto en la secreción de insulina¹⁴¹.

4.7. Factores de riesgo para la diabetes tipo 2

Numerosos estudios han tratado de identificar la relación existente entre la aparición de diabetes y distintos factores genéticos, inmunológicos, nutricionales y ambientales, asociados a un factor desencadenante, como el sedentarismo o la obesidad.

4.7.1 Edad y sexo

La prevalencia de la diabetes se incrementa a medida que avanza la edad, con cifras máximas en la ancianidad, posiblemente debido a un incremento fisiológico de la resistencia a la insulina no compensada con una adecuada secreción de insulina por una célula β pancreática «envejecida».

Se considera que predomina en el sexo femenino (relación: 1,5/1), pero en muchos países no se ha observado ninguna diferencia o incluso la relación es inversa (Japón).

4.7.2 Factor genético

La DM2 es una enfermedad con alta penetrancia familiar, y así, existen antecedentes familiares en el 12,7% de los diabéticos, lo que sólo ocurre en el 2% de la población no diabética. En gemelos homocigotos de pacientes con DM2 la concordancia es de un 60-95%. El riesgo se asocia claramente a los antecedentes en primera línea, de tal forma que, ajustado para edad y peso, ese riesgo es 2,3 veces mayor si uno de los padres lo es y 3,9 cuando ambos lo son¹⁴².

4.7.3 Obesidad

Es el factor más estrechamente asociado con el desarrollo de diabetes en el adulto, ya que se ha estimado que el riesgo atribuible a la obesidad es del 75%. El riesgo ajustado de la población obesa es de 2,9, pero alcanza el 3,8 en el grupo etario de 20 a 45 años, y es de 10 en los casos de obesidad mórbida. Influyen tanto el grado de obesidad como su duración o el tipo de distribución de la grasa. El mayor riesgo se asocia a la obesidad abdominal visceral y es independiente del total de grasa corporal y del IMC¹⁴³.

El efecto del exceso de peso es reversible, y pérdidas del 5%, si se mantienen, lo disminuyen, y así en la cohorte de Framingham se observó una reducción del 37%; incluso en personas obesas con intolerancia a la glucosa el descenso puede ser de más del 50%^{41,144}.

4.7.4 Nutrición

Los países en los que se ha producido una «occidentalización» de los hábitos dietéticos (alto consumo de hidratos de carbono simples, grasas saturadas y proteína con disminución de fibra) y un mayor sedentarismo, muestran un aumento ostensible de la prevalencia de obesidad y diabetes. Sin embargo, la importancia de la alimentación es difícil de valorar como factor independiente del exceso de peso. Parece que el contenido de grasas de la dieta podría, por mecanismos no aclarados, ser un factor importante, independientemente del total calórico. El estudio DPP ha comprobado que su reducción disminuye el riesgo independientemente de la pérdida de peso

4.7.5 Ejercicio físico

El ejercicio físico disminuye la resistencia a la insulina, contribuyendo a mejorar el metabolismo hidrocarbonado. La práctica de ejercicio de forma regular (más de 45 minutos, 3-5 días/semana) es una medida preventiva, que se ha demostrado capaz de disminuir de forma significativa, independientemente de la pérdida de peso, la aparición de diabetes en mujeres obesas y con antecedentes familiares y también cuando ya existe una tolerancia alterada a la glucosa.

4.7.6 Etnia

Existen grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a la prevalencia de diabetes tipo 2. Mientras que en unas poblaciones la prevalencia es muy alta (en los indios Pyma o los micronesios de Nauru es superior al 30%), en otras zonas es muy poco frecuente (África Central, 0,3%)¹⁴⁵.

4.8. Valoración y criterios de control

4.8.1. Aspectos clínicos del diabético

4.8.1.1 Métodos para valorar el control glucémico

La práctica de autoanálisis en sangre capilar es útil para el ajuste puntual de las dosis de insulina, detectar momentos en que predomine la hiperglucemia o la hipoglucemia (nocturna/diurna) y plantear cambios de tratamiento para evitar descompensaciones agudas, pero no es útil para ponderar el grado de control glucémico que se mantiene durante períodos prolongados (meses). Para este fin, se dispone de un índice objetivo y no sometido a fluctuaciones importantes: las proteínas glicadas.

4.8.1.2 Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c} o A_{1c})

Una pequeña fracción de la hemoglobina circulante se halla en forma glicada: es la denominada hemoglobina A₁ (HbA₁). Se forma por la incorporación de una molécula de glucosa al extremo aminoterminal (valina) de la cadena de la hemoglobina. La fracción c de la hemoglobina A₁ es más estable y refleja exclusivamente la glicación por valores elevados de glucosa.

La determinación de la HbA_{1c} refleja de forma integrada y retrospectiva el grado de control de la glucemia, mantenido en los 120 días previos. Es el mejor parámetro para valorar el control glucémico y decidir cambios terapéuticos y, además, se relaciona estrechamente con la aparición de complicaciones de la diabetes y su gravedad. Es suficiente su realización dos veces al año, pues en pacientes sin cambios importantes en el tratamiento no se producirán variaciones en sus valores en un plazo de menos de 6 meses (ADA, 2002). Resulta también de interés para el

seguimiento de personas con intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada y detectar el paso a diabetes manifiesta, sin necesidad de repetir la sobrecarga.

Pueden obtenerse valores de HbA_{1c} falsamente elevados en el alcoholismo grave, con el consumo de salicilatos a dosis altas (2 g/día) y en la insuficiencia renal; y disminuidos en las anemias, en especial hemolíticas, en las hemoglobinopatías (HbS y/o HbF) y si se produce hemólisis intensa del suero postextracción.

Dependiendo del método utilizado por el laboratorio, pueden variar los valores de la normalidad y, por tanto, para determinar los puntos de corte que permitan valorar la bondad del control glucémico, debe establecerse la media y la desviación estándar (DE) para cada población. Se considerará *buen control* los valores hasta 4 DE por encima de la media, *aceptable*, de 4 a 6 DE, y *deficiente* > 6 DE.

4.8.1.3 Fructosamina

Determina la concentración de proteínas plasmáticas glicadas. Tiene una moderada correlación con la Hb glicada pero hay una alta variabilidad según el método. Los valores de fructosamina no se correlacionan con el desarrollo o progresión de las complicaciones microvasculares. Reflejan el control de glucemia de 2-3 semanas previas, por lo que las determinaciones han de ser frecuentes. Es una técnica de laboratorio sencilla y adaptable a los autoanalizadores; sin embargo, no es un método sustitutivo de la HbA_{1c} por sus limitaciones y por el mayor número de determinaciones anuales necesarias. Los resultados no se alteran en la uremia ni en las anemias hemolíticas crónicas, a diferencia de la HbA_{1c}. Pueden alterarse los valores en el embarazo, enfermedades intercurrentes, hiperlipemia y disminución de la albúmina sérica (cirrosis hepática, síndrome nefrótico).

Valoración: buen control < 3 mmol/l, aceptable de 3-3,3 mmol/l y deficiente > 3,3 mmol/l.

4.8.2. Criterios y Objetivos de control del diabético

Tras la publicación del estudio UKPDS, se debe tender a alcanzar y mantener unos valores de HbA_{1c} inferiores al 7%. Una HbA_{1c} superior al 8% debe considerarse insatisfactoria y obligar a un replanteamiento del tratamiento.

El control y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental para el buen control del DM2 y no se debe limitar sólo a la normalización de las Así se debe intervenir en HTA, dislipemia, hábito de fumar y sedentarismo. El estudio UKPDS, señala que la disminución del 1% de la HbA_{1c} o de 10 mmHg en la PAS consiguen reducciones relevantes en la morbimortalidad de todas las complicaciones de la diabetes.

En la **tabla 5** se presentan, con alguna modificación, los indicadores propuestos por el GedapS¹⁴⁶ desde 1993, consensuados con un amplio número de profesionales de Atención Primaria, utilizados en más de 10 comunidades autónomas y recogidos en el documento de consenso de ordenación de la atención a las personas con diabetes del Ministerio de Sanidad¹⁴⁷. Están basados en las recomendaciones de la ADA y en las evidencias de distintos estudios (UKPDS, HOT, 4S, etc.). Este planteamiento resulta más útil y sencillo para la toma de decisiones clínicas, y mantiene un enfoque global del riesgo micro y macrovascular del diabético, a diferencia de los criterios propuestos por el Consenso Europeo (1999) que distingue el grado de control a alcanzar según el riesgo para complicaciones macro o microvasculares.

Tabla 5. Objetivos de control del paciente con DM2. Gedaps

	Objetivo de control (actual)
Hb A1 C (mg/dl)	<7*
Colesterol mg/dl (mmol/dl)	<200 (5,2)
LDL mg/dl (mmol/dl)	100 (2,6)
HDL mg/dl (mmol/dl)	40 (1,1)
Triglicéridos mg /dl (mmol/dl)	150(1,7)
Tensión Arterial	140/80/**
Consumo de tabaco	No

* en 1991 el criterio de buen control era HbA1<8 o HbA1c <6,5 mg/dl

** en 1991 el criterio de buen control era TA 140/90 mmHg

Los objetivos del control metabólico siempre deben individualizarse en función de:
a) la edad y la esperanza de vida del diabético (en los ancianos los objetivos pueden ser menos estrictos); *b)* la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, y *c)* la motivación y la capacidad de autocuidado del paciente. Pero, personalizar los objetivos de control no debería implicar la renuncia a un grado de control aceptable.

Deben considerarse como situaciones de especial atención, en las que es recomendable una intervención enérgica (educativa y terapéutica) para conseguir optimizar el control, las siguientes: *a)* edad < 60 años; *b)* coexistencia de varios factores de riesgo cardiovascular, lo que aumenta de forma exponencial el riesgo de complicaciones; *c)* estadios iniciales de las

complicaciones microvasculares, y d) el embarazo, que se derivará a un centro especializado.

4.8.4 Mejora continuada de la calidad de la atención a la diabetes

La mejora continuada de calidad (MCC) se basa en el estudio del proceso asistencial con el fin de promover los cambios organizativos que faciliten una mejor atención, y considera que las medidas correctoras deben dirigirse al sistema organizativo más que al profesional, a diferencia del concepto clásico de control de calidad que se centra en los profesionales que se desvían de la media. Las mejoras en la organización son más efectivas y duraderas que las producidas cuando se actúa sólo sobre los profesionales¹⁴⁸.

Los beneficios del control de la DM2 y los factores de riesgo que la acompañan están bien establecidos y recogidos en las guías de práctica clínica. Sin embargo, numerosos estudios transversales ponen de manifiesto las dificultades en conseguir los objetivos de control así como una escasa aplicación de las recomendaciones tanto en nuestro medio¹⁴⁹⁻¹⁵⁹ como en otros países¹⁶⁰⁻¹⁶².

En la **Tabla 6** podemos ver el grado de control en estudios transversales realizados en atención primaria en España desde 1999.

Tabla 6. Indicadores de la calidad de la atención a la diabetes en diferentes estudios realizados en atención primaria en España

Año	2002	2002	2001	2001	1999	1999
Grupo o primer autor (referencia)	RedGedaps (51)	Orozco (15)	ELIPSE (13)	Transtar (11)	Benito (10)	CODE2 (10)
Lugar (n)	España (8366)	España (1907)	C. Real (405)	España (371)	España (5395)	España (1041)
Media de HbA1c(%)	7,2	7,6	7,2	7,3	7,6	7,3
Control glucémico aceptable (valor de corte HbA1c %)	66% (<8)	67,9% (<7,5)	51,5% (<7)	81,2% (<8)	47% (<7,5)	60% (<7,5)
Media colesterol total mg/dl	205	225	ND	209	225	ND
Colesterol total aceptable (valor de corte colest. mg/dl)	78% (<250)	ND	ND	36,7% (<230)	56,9% (≤230)	60% (≤240)
Media de PA (mmHg)	139/79	145/83	148/86	143/78	ND	ND
PA aceptable (valor de corte PAS/PAD mg/dl)	63,1% (≤ 140/90)	7,8% (≤ 130/80)	38,75% (≤ 140/85)	29,5% (≤ 140/90)	ND	50% (<140/85)
Tabaquismo activo	14,8%	22,6%	9,63%	ND	18,9%	ND

Las actividades de MCC requieren el compromiso de los propios profesionales ya que de ellos depende que se pongan en marcha las medidas correctoras necesarias. Para ello es muy importante que se garantice la retroalimentación (*feedback*) de la información generada por la evaluación y reevaluación.

Los *indicadores de proceso y de resultado* son la base para la evaluación. Los indicadores no son una medida directa de la calidad, sólo permiten detectar problemas que deben ser analizados con mayor profundidad. El Grupo de Estudio

La valoración del cumplimiento de los indicadores debe realizarse con la comparación de los resultados obtenidos en el propio centro con los del conjunto de cada comunidad autónoma. Una vez detectadas las situaciones a mejorar, el equipo debe consensuar las intervenciones que considere más oportunas.

4.9. Prevención de la DM2

4.9.1 Introducción

La detección de poblaciones con estados prediabéticos, GBA e ITG permite identificar a las personas con riesgo elevado de desarrollar DM2 con el fin de dirigir nuestros esfuerzos a la modificación de los estilos de vida y la prevención de la aparición de DM^{163,164}.

Desde hace varios años se están haciendo esfuerzos por descubrir cuales son las vías para evitar la aparición de la diabetes. El mayor conocimiento de la fisiopatología de la intolerancia a la glucosa se ha realizado ensayos clínicos dirigidos a prevenir la DM. Las personas genéticamente susceptibles, sobre las que interactúan factores ambientales que condicionan el estilo de vida¹⁶⁵, son las que con frecuencia desarrollan DM2. Existen factores conocidos como la obesidad, la adiposidad central, la inactividad física y una dieta poco saludable, hipercalórica y con elevado consumo de grasas, (habitualmente hipercalórica por un elevado consumo de grasas y empobrecida en fibra vegetal)¹⁶⁶.

Parece claro que el aumento de la obesidad es un importante factor de insulina-resistencia, y si esta ocurre en presencia de ciertos determinantes genéticos propicia la disfunción de la célula β , se puede producir la intolerancia a la glucosa¹⁶⁷.

4.9.2 Estudios relevantes en prevención de la DM2

Los grandes estudios realizados en diversas poblaciones del mundo que han analizado la eficacia de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas en la prevención de la diabetes que han demostrado evitar o retrasar el paso de ITG a DM.

Una revisión sistemática reciente abarca todas las medidas farmacológicas (metformina, glitazonas, orlistat, acarbosa) y no farmacológicas (dieta y ejercicio). En un informe de la Agency of Healthcare Research and Quality se concluye que las medidas no farmacológicas fueron más eficaces que la metformina^{168,169}.

Estudios como Malmo¹⁷⁰, DaQing¹⁷¹, Finnish¹⁷² y otros como TRIPOD¹⁷³, DPP¹⁷⁴, STOP-NIDDM¹⁷⁵, y XENDOS¹⁷⁶, nos proporcionan la evidencia sobre las cuales podemos hoy asegurar que la DM2 puede ser modificada en su curso natural, previniendo o retardando su aparición cuando a las personas con prediabetes se les interviene modificándoles su estilo de vida con un protocolo sencillo de ejercicio y dieta, encaminado a obtener una reducción del exceso de peso lo cual, como es conocido, mejora la resistencia a la insulina¹⁷⁷.

Los ensayos en prevención de diabetes publicados han identificado tres vías potencialmente útiles para retrasar o prevenir la DM2:

a) Cambios intensivos en el estilo de vida o orlistat, para reducir el peso y posiblemente la grasa corporal; b) fármacos tiazolidindionas los cuales reducen el impacto de la grasa corporal sobre la acción de la insulina y pueden tener un efecto protector sobre la célula β ; c) metformina o acarbosa, que producen una reducción de la glucosa circulante (en hígado y en el tracto gastrointestinal respectivamente).

El Finnish Diabetes Prevention Study finlandés (DPS) y el Programa de Prevención de Diabetes estadounidense (DPP) han demostrado que las intervenciones diseñadas para reducir el peso y aumentar la actividad física reducen el riesgo de presentar DM2 en pacientes con ITG. Los dos estudios demostraron una reducción del riesgo del 58%, además del mantenimiento de la pérdida de peso respecto al grupo control. En otros países que han llevado a cabo estudios similares para intentar demostrarlo en otras poblaciones¹⁷⁸. Revertir la obesidad es uno de los retos para disminuir la prevalencia de DM2 y otras enfermedades relacionadas^{179,180}.

El estudio Xendos que suma orlistat a los cambios en estilo de vida, aumenta la pérdida de peso, y mejora el riesgo relativo de presentar DM2 un 37% comparado con los cambios en estilo de vida solos.

Tiazolidindionas han producido una disminución del riesgo relativo en torno al 58-62%. La Troglitazona en el Prevention of Diabetes (TRIPOD) study demostró un 55% de reducción del riesgo en mujeres hispánicas con antecedente de diabetes gestacional.

En cuanto a la persistencia de los efectos a largo plazo, en revisión sistemática y metanálisis publicados en 2005, 2007 y 2008 se concluye que tanto las modificaciones en el estilo de vida como los fármacos reducen la tasa de progresión a DM en ITG, aunque más eficazmente con cambios de estilo de vida que con fármacos¹⁸¹⁻¹⁸³.

En el seguimiento a largo plazo 10 años del DPP¹⁸⁴ publicado a finales de 2009, la incidencia acumulada de DM fue menor en el grupo que realizó modificaciones en el estilo de vida; la prevención del desarrollo de DM o el retraso de su aparición

producidos por estas modificaciones y/o por la metformina persistieron al menos 10 años.

Los efectos adversos son más frecuentes en el grupo de tratamiento farmacológico (efectos gastrointestinales y diarrea). El efecto de la dieta es consistente en todos los niveles de riesgo de desarrollar diabetes.

Por otro lado, hay que destacar que los fármacos hipoglucemiantes no tienen la indicación aprobada para su uso en estados prediabéticos.

El efecto beneficioso ha sido demostrado en grupos de población muy específicos, correspondientes a sujetos con sobrepeso u obesidad, edad alrededor de 50 años y con alteraciones intermedias de la tolerancia oral a la glucosa.

La IDF publicó en 2007 un documento de consenso de prevención de diabetes en el que diferenciaba a las personas de riesgo elevado de la población general, estableciendo pautas progresivas que van desde la modificación de estilos de vida hasta el uso de fármacos (metformina y acarbosa) cuando las otras medidas no son eficaces¹⁸⁵.

La ADA, en la última actualización de 2013, recomienda la modificación de los estilos de vida para prevenir la diabetes, siendo factible el uso de metformina en individuos de alto riesgo¹⁸⁶.

En 2010 se ha publicado la Guía para la prevención de la DM2 basada en la evidencia 2010 (IMAGE Study Group), que reafirma lo anteriormente expuesto¹⁸⁷.

En Cataluña el estudio DE-PLAN-CAT¹⁸⁸ ha demostrado que en nuestro medio es posible retrasar la aparición de la DM2 en grupos de riesgo mediante un programa intensivo sobre los estilos de vida.

5. HIPÓTESIS

La DM2 es un problema de salud que presenta un aumento muy importante en los últimos años.

La prediabetes constituye un estadio evolutivo previo a la DM2.

Es posible determinar factores de riesgo en nuestra población y actuar sobre estos para evitar que progrese a DM2.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo principal

Determinar las variables clínicas asociadas al deterioro del metabolismo glucémico en población nomoglucémica con factores de riesgo para la DM2 o prediabéticos.

6.2. Objetivos secundarios

1. Comparar las variables clínicas asociadas a la patología del metabolismo de los hidratos de carbono presentes en los pacientes *normoglucémicos*, *prediabéticos* y *pacientes con DM2*
2. Describir las características diferenciales de la resistencia a la insulina entre los pacientes normo glucémicos, prediabéticos y pacientes con DM2.
3. Describir las diferencias en el consumo de fármacos diabetógenos entre los 3 grupos de pacientes y su posible papel en la evolución de un grupo a otro.
4. Describir las diferencias en los síntomas específicos de la DM2 entre los 3 grupos de pacientes descritos.
5. Utilidad de la HbA1c como criterio diagnóstico de la DM2 en este grupo de pacientes.
6. Determinar la incidencia alteraciones del metabolismo glucémico (prediabetes y DM2) entre los pacientes normo glucémicos y pre diabéticos a los 2 y 5 años.
7. Describir los factores clínicos relacionados con el empeoramiento de la glucemia en los pacientes normoglucémicos y prediabéticos
- 8.- Determinar qué factores influyen en la evolución a DM2 a los 2 y 5 años.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Tipo de estudio

Es un estudio prospectivo, de cohortes dinámicas, donde los sujetos que cumplen los criterios de inclusión se evalúan al inicio, a los 2 años y a los 5 años del seguimiento. En función del resultado de la glucemia basal, y del la SOG se clasifican en la misma o en otra cohorte.

7.2. Pacientes

Son las personas mayores de 18 años que se atienden en el Centro de Atención Primaria Raval Sud durante el periodo de inclusión, del año 1991 al 2002. Nuestro centro está situado en el centro de Barcelona, y actualmente hay 49.844 personas censadas¹⁸⁹, con 55% de hombres. El origen es muy variado, con más de un 50% de población inmigrante procedente fundamentalmente de Pakistán 12%, Filipinas 9%, Bangladesh 5%, India 2,1%¹⁹⁰.

Se planteó hacer un seguimiento cada 2 años, con una evaluación intermedia a los 5 años y a los 10 años. Los pacientes se iban incluyendo secuencialmente a lo largo de los años, por lo que hay pacientes incluidos en los años 90 y otros durante los primeros años del 2000. El seguimiento a los 10 años no se evalúa en la presente tesis por el elevado número de pérdidas.

Se incluyeron los pacientes que presentaban normalidad de cifras de glucemia basal o tras la SOG, que llamamos *normoglucémicos*, *prediabéticos* y *los diabéticos con DM2* de reciente diagnóstico.

Para identificar a los pacientes se les practicaba una glucemia basal y una SOG para clasificarlos en las siguientes cohortes de seguimiento, excluyendo los diabéticos.

Además se excluyeron del estudio los pacientes con DM1, diabetes mellitus gestacional o diabetes secundaria.

Así se diseñaron las 3 cohortes que incluyen los siguientes pacientes:

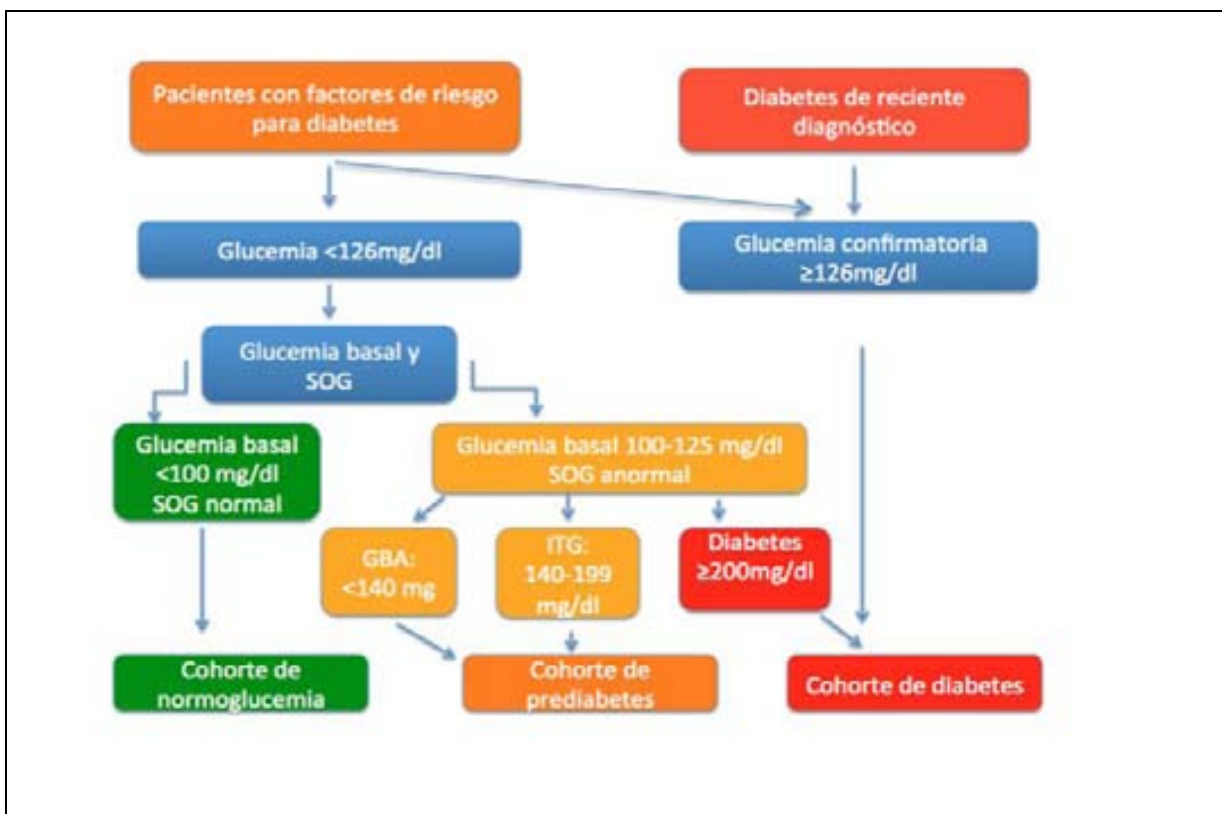
1. **Cohorte Normoglucemia con factores de riesgo para DM2:** sujetos que tienen glucemias basales inferiores a 100 mg/dl y presenten un SOG normal (inferior a 140 mg/dl a las 2 horas después de ingesta de 75 gr de glucosa)
2. **Cohorte de Prediabetes compuesta por:**
 - **Glucemia Basal Alterada (GBA):** se incluyen aquellos sujetos que presentan glucemias en ayuno entre 100 mg/dl y 125 mg/dl, con SOG normal.
 - **Intolerancia alterada a la glucosa (ITG):** se incluyen aquellos sujetos con glucemia basal normal entre 100-125 mg/dl y con SOG patológica (glucemia entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas de la SOG, y glucemia basal < 126 mg/dl)
3. **Cohorte de DM2:** Sujetos con glucemia en ayunas >125 mg/dl ó ≥200 mg/dl a las 2 horas de la SOG, y aquellos a los que se les ha diagnosticado la diabetes recientemente.

Los pacientes son evaluados por sus médicos mediante exploración física, analíticas, que incluyen de nuevo, entre otros parámetros, glucemia basal y SOG en los no diabéticos, además de revisión de su historia clínica.

Para la unificación de criterios entre los profesionales que incluían pacientes, se realizaron sesiones clínicas, periódicamente, dirigidas a mejorar los conocimientos de la diabetes (aspectos epidemiológicos, fisiología de la diabetes, novedades en diagnóstico y tratamiento). Además se crearon recordatorios de las visitas pendientes en las historias clínicas de papel (al inicio del estudio, cuando no existía el formato digital) e informatizada.

La selección de los sujetos *normoglucémicos* (que actuarán como “controles”) se realizó a partir del registro de factores de riesgo para la diabetes del centro: HTA, obesidad, antecedente de diabetes gestacional, sedentarismo, dislipemia. Se estratificaron en función de la edad y el sexo de forma que sean comparables al resto de las cohortes. Una vez estudiados y evaluados, mediante glucemia y SOG como hemos explicado anteriormente, se clasificaron en función de los resultados, en las cohortes de *normoglucemia*, *prediabetes* o *DM2*. **Figura 2**

Figura 2. Diagrama o flowchart selección cohortes.



En el diagrama de flujo o flowchart del estudio (seguimiento de los pacientes) **figura 3** se observa que al inicio del estudio se reclutan 545. Se les realiza una glucemia basal (GB) y en función del resultado se distribuyen en dos grupos:

- con GB <126 mg/dl (n=202) se practica una SOG para poder clasificarlos en alguna de las cohortes
- con GB ≥ 126 mg/dl (n=343) se realiza una 2ª determinación para confirmar el resultado.

Tras la realización de la SOG se obtienen las siguientes cohortes y sujetos:

Normoglucémicos= 70 sujetos

Prediabetes= 84 sujetos

DM2= 366 sujetos

Sin SOG= 25

A los 2 años, tras evaluar nuevamente a los pacientes, se reclasifican en función del resultado de la GB y la SOG.

La composición a los 2 años de las cohortes queda de la siguiente manera:

Normoglucémicos = 39 sujetos

Prediabetes= 61 sujetos

DM2= 262 sujetos.

Pérdidas =158 (distribuidos en todas las cohortes).

A los 5 años se reclasifican en función de los nuevos resultados de GB y de la SOG, obteniendo en las siguientes cohortes:

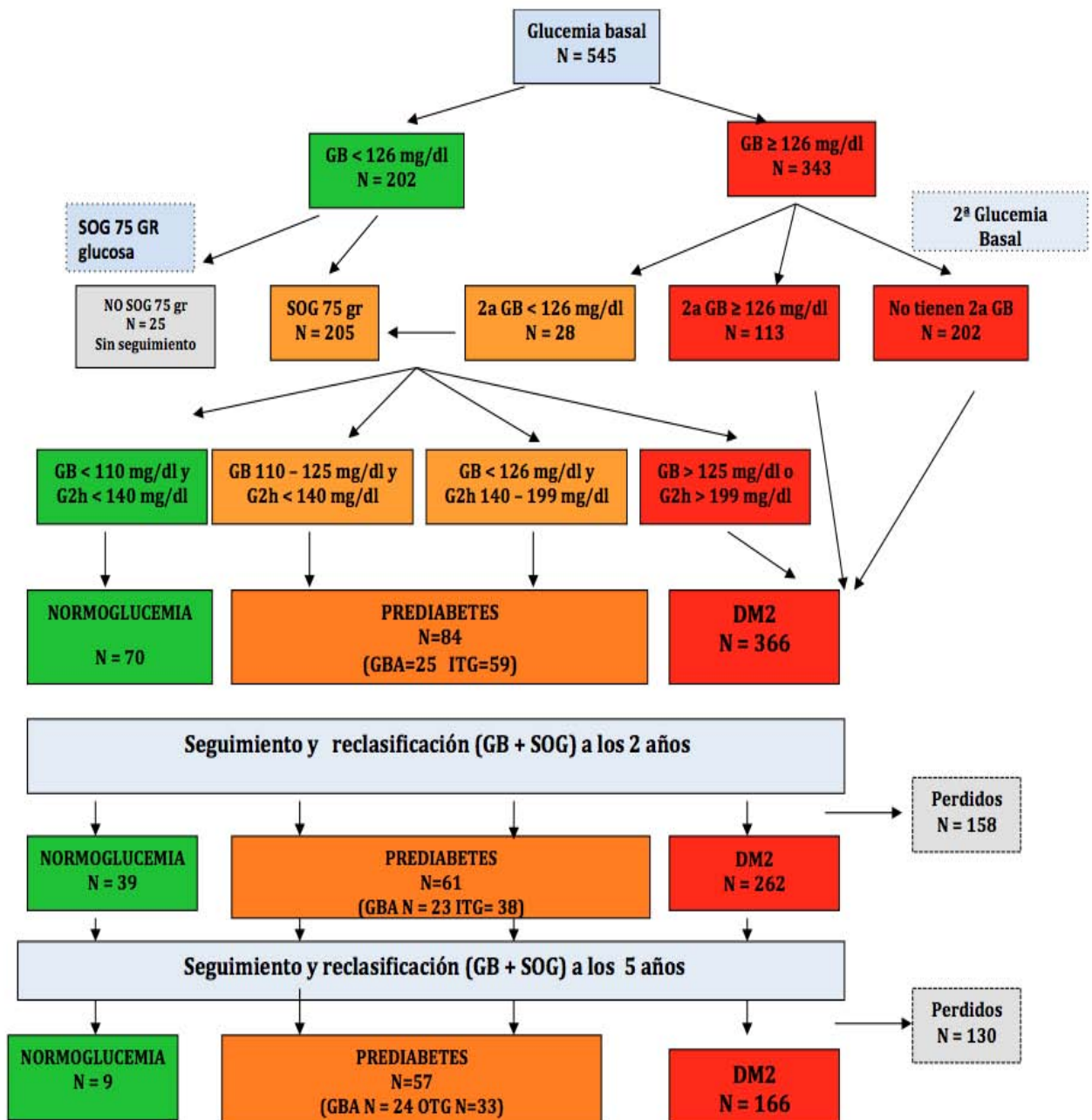
Normoglucémicos = 9 sujetos

***Prediabetes* = 57 sujetos**

DM2 = 166 sujetos

***Pérdidas* = 130 sujetos (distribuidos en todas las cohortes).**

Figura 3: Diagrama de flujo o FLOWCHART del estudio



7.3. Material y técnicas utilizadas

7.3.1. Datos generales al diagnóstico de la patología glucémica*:

La recogida de los datos se realiza en una visita médica programada de 30 minutos. A los profesionales se les entregan las hojas de recogida de datos junto con las instrucciones para que los criterios sean uniformes.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado donde se informa del objetivo del estudio.

Los datos que se recogen al inicio del estudio o etapa basal son los siguientes[†]:

- fecha de nacimiento
- sexo: hombre, mujer, transexual hormonado
- etnia: blanco, negro, árabe-magrebí, indostaní, oriental
- antecedentes familiares: se incluyen padres, hermanos, abuelos, tíos, hijos y nietos
- número de familiares en 2º grado de diabetes tipo 1
- número de familiares en 2º grado de diabetes tipo 2
- fecha del diagnóstico
- especialista o responsable principal del control de la DM2 del paciente (médico de familia, endocrino, hospital, otros)

Además se detallan los hábitos tóxicos, dieta y ejercicio y consumo de fármacos según los criterios siguientes:

- ✓ Tabaquismo: la OMS como fumador a toda persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Se recogen el número de paquetes/día; años de fumador- paquetes/año;

* Instrucciones para el personal médico que realiza la evaluación en el anexo 1

† Hoja de recogida de datos de la etapa basal o inicial en el anexo 2

ex fumador en años sin fumar. Se considera ex fumador aquel que lleva más de un año sin fumar¹⁹¹.

- ✓ Alcohol (consumo de g/día). Se considera bebedor de riesgo en hombres un consumo de 40 gramos al día o 280 gramos a la semana, y en mujeres 24 gramos al día o 168 gramos semanales¹⁹². Cerveza=16 g; quinto=10 g; vino=100g/l; coñac-cubalibre=20g/l.
- ✓ Actividad física: Se denomina *actividad física* a cualquier movimiento o aplicación de fuerza del músculo esquelético que resulta en un gasto de energía. Las categorías, tras entrevista abierta, son,: no actividad, trabajo sedentario, trabajo de esfuerzo o deporte habitual¹⁹³.
- ✓ Consumo de fármacos diabéticos: diuréticos, estrógenos, betabloqueantes, corticoides, otros.
- ✓ Personalidad tipo A: definida por la velocidad, la impaciencia, la irritabilidad, estilo dominante y autoritario, pensamiento concretista, con dificultad para conocer y expresar sus emociones. Actitud hostil, dura, competitiva. Gran implicación en el trabajo, con tendencia a la actividad permanente¹⁹⁴.

7.3.2. Datos clínicos al diagnóstico ‡

En la misma visita se recogen los datos que se detallan a continuación.

✓ *Motivo del diagnóstico* de la patología diabética:

1- Analítica de rutina: realizada en condiciones de 8 horas de ayuno y reposo nocturno en un laboratorio reconocido.

2- Sintomatología típica: sed, poliuria, visión borrosa, pérdida de peso y polifagia, o en sus formas más graves, con cetoacidosis o hiperosmolaridad no cetósica, que se pueda acompañar de estupor y coma.

3- Complicaciones agudas. Hipoglucemias, cetoacidosis, coma hiperosmolar no cetósico, infecciones intercurrentes

4- Complicaciones crónicas: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, neuropatía, neuropatía, dermatopatía,

5- Diabetes gestacional.

✓ *Peso (kilogramos)* medido con la persona ropa interior, sin zapatos y con una báscula pesa personas mecánica de columna homologada, Seca®, modelo 220.

✓ *Altura (en cm)*. Medido con altímetro de columna homologado, Seca®, modelo 220.

✓ *IMC*: ecuación que resulta de dividir el peso en kilogramos por la talla al cuadrado en metros.

Fórmula: $IMC = \text{kg}/\text{talla}^2$

‡ Hoja de instrucciones para el personal médico que realiza la evaluación en el anexo 1

- ✓ Peso máximo y año en que lo obtuvo, en cualquier momento excepto en el embarazo.
 - Diagnóstico de Hipertensión arterial (HTA): definida por las sociedades internacionales como la medida de 2 o más determinaciones de PAS/PAD en dos visitas sucesivas medida con esfigmomanómetro de columna de mercurio, situado a la altura del observador, si es manual y a menos de un metro, de la columna marca Riester Presameter® y automático marca Omrom® con el paciente sentado o tumbado, después de permanecer en reposo no menos de 5 minutos, con un mínimo de dos determinaciones; con manguito hinchable de 12-13 cm de ancho x 23 cm de longitud y 16-18 cm x 33 cm en el caso de obesos, y usando el método auscultatorio de Korotkoff, definiendo la presión sistólica como el primer sonido arterial y la diastólica como la desaparición de éste (V fase de Korotkoff). Se considera HTA elevada a dos tomas de tres en diferentes visitas ≥ 140 y/o ≥ 90 en mm de mercurio (Hg)¹⁹⁵.

7.3.3 Complicaciones y síntomas al diagnóstico.

Para tipificar las posibles complicaciones derivadas de la patología diabética, cada médico realiza la exploración física del paciente y la revisión de la historia clínica del paciente valorando los antecedentes personales y revisar si cumple los criterios que se especifican a continuación:

- ✓ **Complicaciones obstétricas:** en mujeres que hayan tenido algún embarazo: abortos, hijos macrosómicos, diabetes gestacional

- ✓ **Infecciones** si cumplen algunos de los siguiente criterios :
 - Boca séptica: se considera a la presencia de caries, infecciones gingivales o malas condiciones higiénicas.
 - Infecciones urinarias de repetición en el último año
 - Otras infecciones que pudieran estar relacionadas con la DM (herpes zoster, candidiasis, neumonías...)

- ✓ **Neuropatía periférica:** Definida si cumple al menos dos criterios de los siguiente:
 1. Neuropatía sintomática: quemazón, parestesias, disestesias, en extremidades
 2. Afectación de la sensibilidad táctil, térmica, dolorosa o vibratoria
 3. Reflejos osteotendinosos afectados
 4. Diplopia u otras parestesias atribuidas a la diabetes

- ✓ **Neuropatía sintomática autonómica o vegetativa:** definida como un grupo de síntomas que ocurren cuando hay daño en los nervios que controlan funciones autónomas siendo los síntomas más frecuentes: alteración de la sudación, la disfunción eréctil, hipotensión ortostática (disminución de la TAS > 30mmHg o de la TAD >5 mmHg tras 1 minuto en posición erecta), gastroparesia diabética presencia de vómitos de repetición y vejiga neurógena (dificultad para el vaciado con dilatación de la vejiga) o enteropatía o episodios de diarrea de predominio nocturno con incontinencia de esfínteres.

- ✓ **Retinopatía diabética:** definida como la afectación de la microvascularización retiniana microaneurismas, cambios venosos, hemorragias punteadas, exudados, edema macular, neovasos, hemorragias vítreas, desprendimiento de retina o atrofia del nervio óptico. Tipos de retinopatía: simple, preproliferativa, o proliferativa.

- ✓ **Alteraciones visuales:** Catarata u opacificación del cristalino; maculopatía o patología ocular que afecta a su retina generando una pérdida de la visión central y de la agudeza visual; diplopía o visión doble; ceguera o ausencia de visión

- ✓ **Nefropatía:** Se define si cumple alguno de los siguientes criterios:
Creatinina ≥ 2 mg, proteinuria de 24 horas >300mgr/día o historia de insuficiencia renal (diálisis, trasplante, otros).

- ✓ **Vasculopatía coronaria**, si hay antecedentes de Cardiopatía isquémica (ángor, infarto de miocardio), o si el ECG, la gammagrafía o prueba de esfuerzo son compatibles.

- ✓ **Vasculopatía cerebral:** Antecedentes de cualquier forma de Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, AVC hemorrágico, isquémico o mixto

- ✓ **Vasculopatía periférica (VP):** cumple criterios de claudicación vascular (clínica típica de dolor en gemelos que aumenta con el ejercicio y que cede al pararse) o presenta amputaciones o historia de tratamiento quirúrgico, o si tiene pulsos pedios ausentes con oscilometría afectada en ambas extremidades inferiores

7.3.4. Analítica de sangre

Se realiza extracción de plasma en ayunas, y se recoge la orina de primera hora de la mañana. Todas las muestras son enviadas a nuestro laboratorio de referencia, Manso, unificado para todos los pacientes. Las mediciones que se obtienen son las siguientes:

- ✓ Glucemia basal: Cifras obtenidas en sangre venosa después de ayuno de al menos 8 horas, medida en mg/dl. Se considera alterada valores superiores a 100mg/dl
- ✓ SOG. El test se realiza por la mañana, después de que el paciente haya seguido al menos durante 3 días una dieta libre (>150 g/día de hidratos de carbono) y su actividad física habitual. Ayuno nocturno de 10 a 12 horas (excepto agua) no puede fumar durante la prueba. Se recogen además todos los factores que puedan influir en el resultado de la prueba como medicación, inactividad o infección, para tenerlos en cuenta al interpretar el resultado. Después de obtener una muestra de sangre en ayunas, se debe tomar 75 g de glucosa anhidra disueltos en 250 ml de agua durante 5 minutos. Las muestras se extraen antes de la SOG y a las 2 horas después de la misma. Conviene mencionar que los niveles diagnósticos varían si las muestras se van a obtener por sangre capilar o venosa y de si los valores indican concentración de glucosa en plasma o en sangre completa
- ✓ Medición de la glucemia basal y tras la SOG a los 30, 60 y 120 minutos, después de su realización.
- ✓ Insulinemia basal y a los 120 minutos tras el SOG. Medido en mU/dl

2-20 mcU/ml en ayunas. 50-200 mcU/ml postprandial.

- ✓ Hemoglobina glucosilada HA1c: muestra el nivel promedio de azúcar (glucosa) en su sangre en las últimas seis a ocho semanas expresado en %.
- ✓ Creatinina: Se considera normal 0,7-1,3 mar/dl
- ✓ Colesterol total: Normal <200mgr/dl
- ✓ HDL-colesterol: Normal >40 mar/dl en hombre y de 50 mar/dl en mujeres
- ✓ Triglicéridos: normal <150 mar/dl
- ✓ Determinación de proteínas en orina 24 horas
- ✓ Leucocituria en el sedimento recogido en la mitad de micción de la primera orina matutina.

7.3.5. Clasificación de los sujetos:

Según la glucemia se clasifican en :

1. Normoglucémicos
2. Prediabetes si cumple alguno de los siguientes criterios:
 - Hiperglucemia con SOG normal: GBA
 - Hiperglucemia SOG alterada: ITG
- 3- Diabetes mellitus tipo 2

7.3.6. Seguimiento a los 2 y 5 años[§]

Se recogen los mismos datos que en el diagnóstico, pero se especifica la reclasificación de los sujetos en función de la glucemia basal o de la SOG.

1. Normoglucemia
2. Prediabetes
 - 2.1 . Hiperglucemia SOG Normal (GBA)
 - 2.2 . Hiperglucemia SOG alterada (ITG)
3. Diabetes

Tratamiento administrado:

- 1-Ninguno
- 2-Dieta sola
- 3- Hipoglucemiantes orales (sulfonilureas, biguanidas, glinidas,)
- 4-Insulina
- 5- Hipoglucemiantes orales + insulina
- 6-Otros

[§] Hoja de recogida de datos en el anexo 3

7.4. Seguimiento de los pacientes

Los sujetos se estratifican por la edad y el sexo de forma que sean comparables al resto de las cohortes. Una vez estudiados y evaluados se vuelven a reclasifican en función de los cambios en la glucemia, en otras categorías: *normoglucemia*, *prediabetes* o *DM2*.

A los sujetos incluidos en el estudio se les realizan determinaciones bioquímicas (entre las que destacan la glucemia y el SOG), se estudia la presencia de variables que puedan influir en la alteración del metabolismo hidrogenado, (sociodemográficas y clínicas). Se indaga la posible presencia de las complicaciones crónicas de la enfermedad diabética.

El seguimiento se hizo a los 2 y 5 años.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: media y desviación estándar (DE), gráficos para las características de la población del estudio Para comparación de variables mediante la t de Student y Chi cuadrado χ^2 para estimación de la varianza. Las afirmaciones sobre significación estadística se refieren al punto de corte convencional, establecido a priori y arbitrario de 0,05 para la totalidad de los estudios realizados. Se calcularon intervalos de confianza (IC) al 95%¹⁹⁶.

Se ha realizado el análisis bivalente para comparar las características sociodemográficas, factores de riesgo de diabetes y grado de control de éstos, comparándose por cohortes.

Se utilizaron pruebas estadísticas bivariantes, paramétricas o no, en función de que la distribución de las variables cumplieran o no criterios de normalidad.

Para el riesgo relativo y la incidencia acumulada se calcularon intervalos de confianza del 95%

Todos los análisis estadísticos se han realizado usando el programa Stata® 11¹⁹⁷.

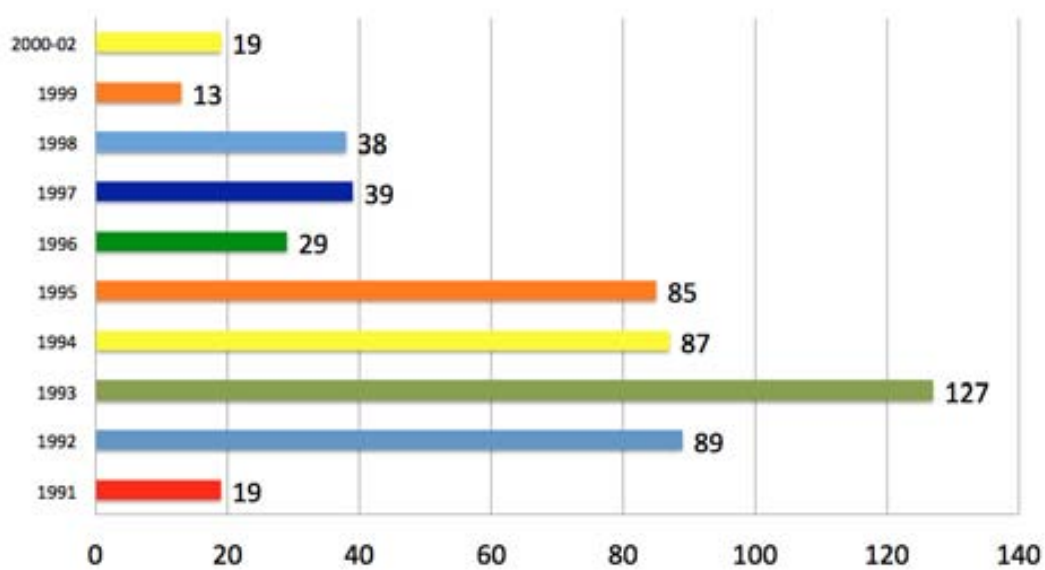
9. RESULTADOS

Un total de 12 médicos de nuestro centro incluyeron datos durante los años que ha durado el estudio.

Los pacientes fueron incluidos secuencialmente entre los años 1991 y 2002 **Tabla I.**

Se observa que el 96% de los pacientes fueron incluidos desde el inicio al año 1998.

Tabla I. Inclusión de pacientes entre el 1991-2002



El análisis de los resultados del estudio se presentará dividido en dos bloques:

- Análisis descriptivo y comparativo de las variables de estudio en los tres periodos del seguimiento (basal, 2 y 5 años) para cada una de las cohortes del estudio (*normoglucémicos, prediabetes* y diabetes)
- Estudio de la evolución de dichas variables a través del seguimiento en el tiempo y análisis de los factores predictores del cambio de cohorte

9.1. Análisis descriptivo de la muestra. Características basales

9.1. 1. Variables sociodemográficas

Las características sociodemográficas de la muestra estudiada, se presentan en la **tabla II**, en función de su pertenencia a una de las tres cohortes. La edad media del total de la muestra es de 60 ± 12 años, con un predominio de mujeres (52,1%). En la misma tabla se comprueba que existen diferencias significativas respecto a la edad y sexo, en el sentido que los sujetos *normoglucémicos* son más jóvenes y con una menor proporción de hombres. Existe un gradiente positivo de edad desde la normalidad (52 ± 15 años), la *prediabetes* (57 ± 12 años) y la diabetes (62 ± 11 años).

Tabla II: Características socio-demográficas de los participantes al inicio del estudio

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n = 366)	Total (n = 520)	P
Edad (DE)	52 (15)	57 (12)	62 (11)	60 (12)	< 0,001
Mayores de 65 años (%)	16 (22,9)	20 (23,8)	146 (39,9)	182 (35,0)	0,001
Sexo (%)					
Hombres	20 (28,6)	29 (34,5)	200 (54,6)	249 (47,9)	< 0,001
Mujeres	50 (71,4)	55 (65,5)	166 (45,4)	271 (52,1)	
Etnia (%)					
Autóctonos	68 (97,1)	82 (97,6)	338 (92,3)	488 (93,8)	0,181
Indostaníes	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (3,3)	12 (2,3)	
Otras	2 (2,9)	2 (2,4)	16 (4,4)	20 (3,9)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (DE: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

En la **tabla III y figura 4** se puede observar el número de casos de cada una de las cohortes en los distintos grupos de edad del estudio, tanto en hombres como en mujeres. En el grupo de los hombres no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos, pero si en el grupo de mujeres, con menor edad entre las mujeres con *normoglucemia* respecto a las otras cohortes. El 52 % de las *normoglucémicas* tienen < 50 años en contraste con el 51,2% de las mujeres diabéticas con > 65 años.

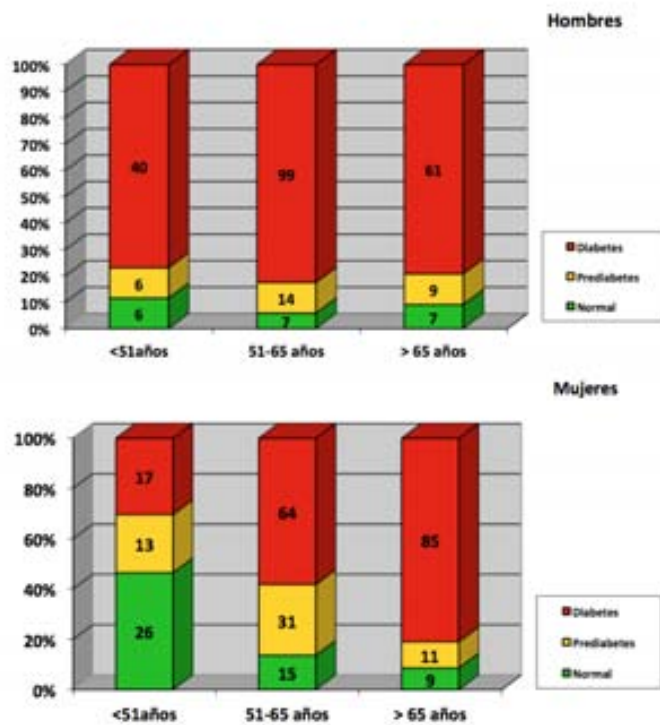
Tabla III: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n = 366)	Total (n = 520)	P
HOMBRES					
Edad media (DE) años	57 (13)	57 (12)	60 (10)	59 (11)	0,447
≤ 50 años (%)	6 (30,0)	6 (20,7)	40 (20,0)	52 (20,0)	0,775
51 – 65 años (%)	7 (35,0)	14 (48,3)	99 (49,5)	120 (49,5)	
> 65 años (%)	7 (35,0)	9 (31,0)	61 (30,5)	77 (30,5)	
MUJERES					
Edad media (DE)	50 (15)	57 (12)	64 (11)	60 (13)	< 0,001
≤ 50 años (%)	26 (52,0)	13 (23,6)	17 (10,2)	56 (20,7)	< 0,001
51 –65 años (%)	15 (30,0)	31 (56,4)	64 (38,5)	110 (40,6)	
> 65 años (%)	9 (18,0)	11 (20,0)	85 (51,2)	105 (38,7)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (DE: desviación estándar).

En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 4: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo en el estudio basal



9.1.2. Variables clínicas. Factores de riesgo cardiovascular (RCV)

Las variables clínicas de la DM y los datos exploratorios se representan en la **tablas IV**. La mayoría de los casos de DM se diagnosticaron a partir de una analítica. Sólo el 7,2% manifestaron sintomatología típica y el 1,4% complicaciones diabéticas.

Entre el 20 y el 24% de los sujetos de cada cohorte consumían fármacos que potencialmente podían ser diabetogénicos, que en su mayoría eran diuréticos. Sin embargo, no se registraron diferencias de este consumo entre las 3 cohortes.

Respecto a las medidas antropométricas destaca que el IMC medio de la muestra fue de $30,1 \pm 5,4$ kg/m², y un peso medio de 76 ± 14 kg. Los integrantes de la cohorte de *diabéticos* presentaron un IMC menor que los sujetos *normoglucémicos* (29,6 vs 31,8).

El 53,7% de los sujetos *diabéticos* presentan HTA, dato significativamente mayor que en las otras dos cohortes.

Además se observa la presencia de antecedentes familiares tanto de DM1 como DM2 en todas las cohortes, sin alcanzar significación estadística. Se observa mayor frecuencia de antecedentes familiares de DM2 entre la cohorte de *diabéticos* (29,8%).

Tabla IV: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio. Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n= 366)	Total (n = 520)	P
Motivo diagnóstico (%)					
Analítica rutina	60 (93,7)	81 (96,4)		439 (88,3)	<0,001
Sintomatología	0 (0,0)	0 (0,0)	298 (85,4)	36 (7,2)	
Complicaciones	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (10,3)	7 (1,4)	
Otras	4 (6,3)	3 (3,6)	7 (2,0) 8 (2,3)	15 (3,0)	
Consumo de fármacos diabéticos (%)	14 (24,1)	16 (21,3)	68 (20,2)	98 (20,9)	0,786
Tipo de fármacos diabéticos (%)					
Diuréticos	9 (64,3)	11 (68,7)	44 (64,7)	64 (65,3)	0,002
Estrógenos	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	3 (3,1)	
Betabloqueantes	0 (0,0)	2 (12,5)	7 (10,3)	9 (9,2)	
Corticoides	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (14,7)	10 (10,2)	
Otros	5 (35,7)	0 (0,0)	7 (10,3)	12 (12,2)	
Peso (kg) (de)	79 (15)	75 (15)	75 (13)	76 (14)	0,102
Altura (cm) (de)	158 (8)	156 (7)	159 (9)	159 (9)	0,012
IMC (kg/m²) (de)	31,8 (5,7)	30,8 (6,1)	29,6 (5,1)	30,1 (5,4)	0,004
Anteced. familiar DM1 (%)	4 (5,7)	3 (3,6)	9 (2,5)	16 (3,1)	0,288
Anteced. familiar DM2 (%)	20 (28,6)	20 (23,8)	109 (29,8)	149 (28,6)	0,551
Personalidad tipo A (%)	6 (15,8)	15 (23,1)	43 (17,5)	64 (18,4)	0,539
Antecedentes HTA (%)	24 (34,8)	32 (38,1)	196 (53,7)	252 (48,6)	0,002
Pulsos periféricos alterados (%)	4 (6,2)	2 (2,5)	41 (11,3)	47 (9,3)	0,024
Sensibilidad alterada (%)	1 (1,6)	12 (15,0)	129 (35,6)	142 (28,1)	< 0,001
ROTS alterados (%)	5 (8,2)	21 (26,2)	145 (40,5)	171 (34,3)	< 0,001

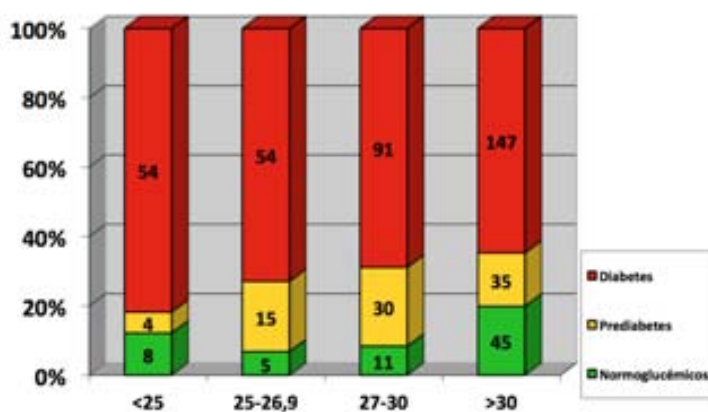
Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

En la **figura 5** se representan los distintos grados de obesidad (IMC <25, 25-27, 27-30 y >30) por cohortes. Hay más un porcentaje de personas con normopeso en la cohorte de *normoglucémicos* y de *prediabéticos*, y más porcentaje con obesidad, IMC>30, entre los *diabéticos*.

Entre los *diabéticos* un 54% presentan antecedentes de HTA, siendo estadísticamente significativo este porcentaje respecto a la cohorte de *normoglucémicos* (35%) y *prediabéticos* (38%).

Entre los datos exploratorios registrados, destacan alterados más frecuentemente los pulsos periféricos, la sensibilidad (táctil o dolorosa) y los ROTs, en el grupo de *diabéticos*, respecto al grupo de los *prediabéticos* o los *normoglucémicos* ($p<0,001$).

Figura 5: Distribución de las cohortes según grupos de IMC en el estudio basal



Los factores de RCV al inicio del estudio se recogen en la **tabla V**. Destaca una menor prevalencia de tabaquismo entre los *prediabéticos* (11,9%) respecto a los *normoglucémicos* (24,3%) o los *diabéticos* (26,5%) de forma significativa. En el consumo de alcohol no hay diferencias entre las cohortes, ni tampoco las hay en la actividad física practicada.

Respecto a las cifras de presión arterial (PA) se observa que el promedio de la TAS sigue una gradación de *normoglucémicos* (133 mmHg) a *prediabetes* (137 mmHg) y *diabetes* (141 mmHg), con diferencias estadísticamente significativas, que mientras la TAD no difiere en las 3 cohortes.

Las medidas glucémicas y la HbA1c presentan lógicamente una gradación de menos a más en *normoglucémicos*, *prediabéticos* y *diabéticos*, siendo máximas en este último grupo (glucemia basal 154 mg/dl y HbA1c de 6,5%). El perfil lipídico también muestra diferencias significativas, mostrando con un mejor perfil entre los sujetos *normoglucémicos* que en los otros dos grupos (LDL-c 132mg/dl vs 163mg/dl vs 159mg/dl).

La relación con la obesidad también se recoge en la **figura 6**, donde se aprecia la distribución por categorías de IMC para cada una de las cohortes. Se observa hasta un 65% de *normoglucémicos*, en grado de obesidad con IMC >30.

En la **figura 7**, que expresa la función renal, la creatinina es más elevada de forma significativa en el grupo de diabéticos con media de 1,1 mg/dl, mientras que la microalbuminuria (MAU) se encuentra más alta en los prediabéticos (26 mg/dl), sin que haya diferencias significativas entre los tres grupos.

Tabla V: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes al inicio del estudio

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n = 366)	Total (n = 520)	P
Tabaquismo (%)					
No fumador	47 (67,1)	64 (76,2)	202 (55,2)	313 (60,2)	0,003
Ex fumador	6 (8,6)	10 (11,9)	67 (18,3)	83 (16,0)	
Fumador	17 (24,3)	10 (11,9)	97 (26,5)	124 (23,8)	
Paquetes/año¹ (IIC)	35 (20-50)	7,5 (1-15)	40 (20-70)	36 (15-60)	0,005
Consumo de alcohol (%)	22 (31,4)	25 (29,8)	130 (35,5)	177 (34,0)	0,534
Alcohol (gr/día) (IIC)	35 (16-80)	20 (16-50)	40 (20-100)	40 (20-100)	0,444
Actividad física (%)					
No actividad o sedentario	50 (73,5)	67 (82,7)	279 (83,0)	396 (81,7)	0,175
Esfuerzo o deporte habitual	18 (26,5)	14 (17,3)	57 (17,0)	89 (18,3)	
TAS (mmHg) (de)	133 (20)	137 (19)	141 (22)	139 (21)	0,005
TAD (mmHg) (de)	80 (12)	82 (10)	81 (12)	81 (12)	0,399
Obesidad (%)					
IMC < 25	8 (11,6)	4 (4,8)	54 (15,6)	66 (13,2)	0,001
IMC 25 - 26,9	5 (7,3)	15 (17,9)	54 (15,6)	74 (14,8)	
IMC 27 - 30	11 (15,9)	30 (35,7)	91 (26,3)	132 (26,5)	
IMC > 30	45 (65,2)	35 (41,7)	147 (42,5)	227 (45,5)	
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	89 (81-96)	115 (103-120)	154 (136-225)	138 (116-177)	< 0,001
HbA1c (mg/dl) (IIC)	4,8 (4,8-5)	5,2 (4,9-5,3)	6,5 (5,6-8,5)	6 (5,3-8)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl) (de)	215 (39)	242 (37)	232 (48)	231 (46)	0,002
HDL-c (mg/dl) (de)	51 (10)	45 (10)	42 (12)	45 (12)	< 0,001
LDL-c (mg/dl) (de)	134,6 (33,8)	163,7 (35,7)	159 (45,2)	155,6 (42,8)	< 0,001
TGC (mg/dl) (IIC)	107 (92-133)	130 (95-161)	146 (112-206)	135 (104-193)	< 0,001
No HDL-c (mg/dl) (de)	163 (38)	196 (40)	193 (50)	188 (48)	< 0,001
MAU (mg/día) (IIC)	11 (5-24)	26 (11-44)	15 (10-30)	15 (10-35)	0,080
MAU (mg/día) (%)					
0-30	14 (93,3)	7 (50,0)	44 (75,9)	65 (74,7)	0,100
31-300	1 (6,7)	6 (42,9)	12 (20,7)	19 (21,8)	
> 300	0 (0,0)	1 (7,1)	2 (3,4)	3 (3,4)	
Creatinina (mg/dl) (de)	0,9 (0,1)	1 (0,2)	1,1 (0,2)	1 (0,2)	< 0,001

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos; MAU: microalbuminuria

¹ Para los fumadores

Figura 6: Distribución de los grupos de IMC según las cohortes en el inicio del estudio

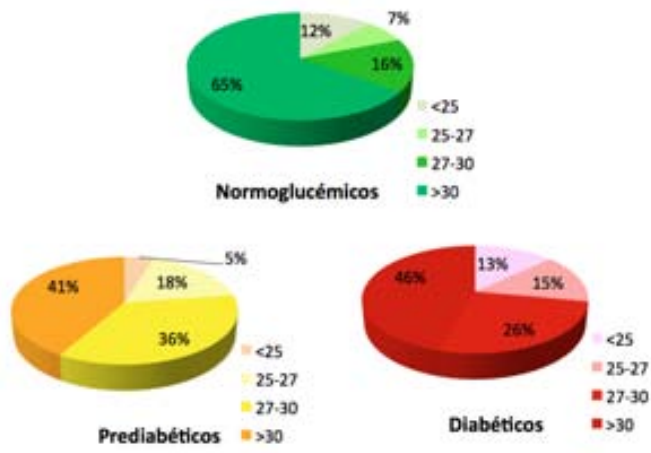
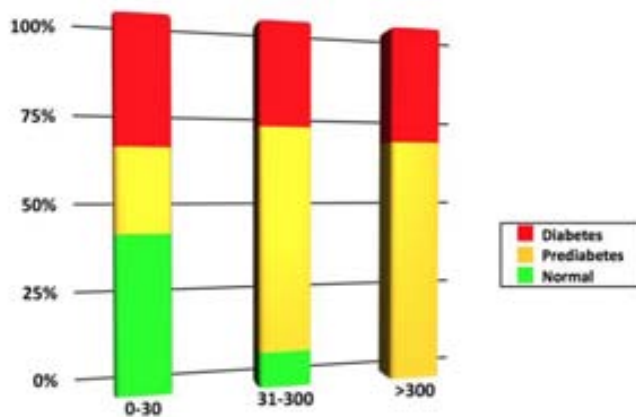


Figura 7. Microalbuminuria basal en los tres grupos



9.1.3. Mediciones glucémicas

Un análisis más detallado de las mediciones glucémicas e insulinémicas se muestra en la **tabla VI**. Todas las medidas glucémicas (primera basal, SOG, segunda basal, HbA1c) siguen un patrón ascendente en las cohortes de *normoglucémicos*, *prediabetes* y *diabetes* con diferencias estadísticamente significativas. **Figura 8**

Respecto a la insulinemia basal, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios, el porcentaje de sujetos con valores <16 mU/l son claramente superiores entre los sujetos de la cohorte *normoglucémicos*.

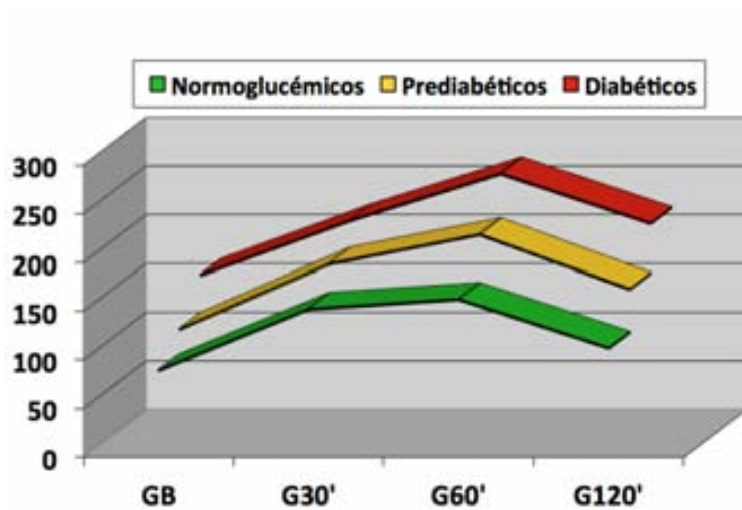
La resistencia a la insulina cuantificada por HOMA y la insulinemia post SOG también mantienen el gradiente positivo de *normoglucémico-prediabético-diabético* (71 mU/l -150 mU/l -215 mU/l).

Tabla VI: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n = 366)	Total (n = 520)	P
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	89 (81-96)	115 (103-120)	154 (136-225)	138 (116-177)	<0,001
Glucemia basal (mg/dl) (%)					<0,001
< 110	70 (100,0)	29 (34,5)	8 (2,2)	107 (20,6)	
110-125	0 (0,0)	55 (65,5)	18 (4,9)	73 (14,0)	
126-139	0 (0,0)	0 (0,0)	83 (22,7)	83 (16,0)	
> 139	0 (0,0)	0 (0,0)	257 (70,2)	257 (49,4)	
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	11 (8,2-15,7)	17,9 (6,2-25,3)	10,4 (7,8-21)	11 (7,8-20)	0,874
Insulinemia basal (mU/l) (%)					0,015
< 16	34 (77,3)	14 (46,7)	18 (52,9)	66 (61,1)	
≥ 16	10 (22,7)	16 (53,3)	16 (47,1)	42 (38,9)	
HOMA-IR (IIC)	2,0 (1,8-3,7)	3,2 (1,8-6,4)	5,2 (2,5-6,5)	2,8 (1,9-5,3)	0,001
HOMA-IR					0,006
<3.8	36 (81,8)	17 (56,7)	15 (48,4)	68 (64,8)	
≥ 3.8	8 (18,2)	13 (43,3)	16 (51,6)	37 (35,2)	
2ª glucemia basal (mg/dl) (IIC)	87 (78-99)	111 (103-128)	134 (124-148)	121 (100-137)	<0,001
Glucemia a 30' (mg/dl) (IIC)	152 (118-163)	182 (164-225)	210 (176-230)	178 (156-222)	<0,001
Glucemia a 60' (mg/dl) (IIC)	162 (133-177)	212 (184-242)	258 (228-289)	213 (169-258)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (IIC)	112 (96-128)	156 (134-173)	207 (156-241)	151 (119-195)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (%)					<0,001
< 140	70 (100,0)	73 (94,8)	101 (61,6)	244 (78,5)	
140-199	0 (0,0)	4 (5,2)	46 (28,0)	50 (16,1)	
> 199	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (10,4)	17 (5,5)	
Insulinemia a 120' (mU/l) (IIC)	71 (50,6-87,3)	150 (87-192)	215 (215-332)	87 (58,9-125,8)	<0,001
HbA1c (IIC)	4,8 (4,8-5)	5,2 (4,9-5,3)	6,5 (5,6-8,5)	6 (5,3-8)	<0,001
HbA1c (%)					<0,001
< 4.5	1 (4,3)	4 (8,0)	0 (0,0)	5 (1,5)	
4.5-7	22 (95,6)	46 (92,0)	158 (59,6)	226 (66,9)	
7.1-10	0 (0,0)	0 (0,0)	75(28,3)	75 (22,2)	
> 10	0 (0,0)	0 (0,0)	32 (12,1)	32 (9,5)	

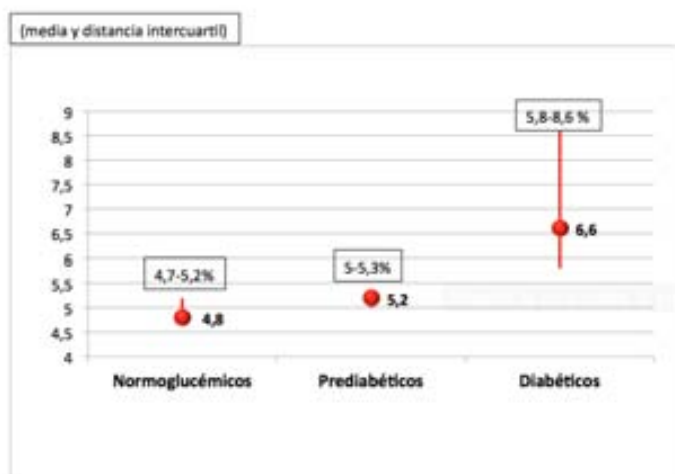
Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 8: Mediciones glucémicas basal y durante SOG en la tres cohortes al inicio del estudio



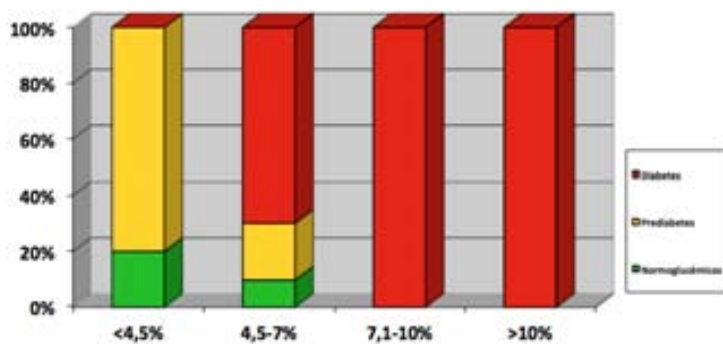
En la **Figura 9** se representan la medias y desviación estándar de los valores de la HbA1c en cada una de las cohortes del estudio: media de 4,8% en la cohorte *normoglucémicos*, 5,2% en la cohorte de *prediabetes* y 6,6% en la de *diabéticos*.

Figura 9: Valores de promedio de la HbA1c en las distintas cohortes del estudio



En la **figura 10** se representa el porcentaje de pacientes según el valor al inicio de HbA1c. Los sujetos con HbA1c < 4,5% son *normoglucémicos* y *prediabéticos*. Además todos los *prediabéticos* tienen HbA1c por debajo de 7%, y el 56,9% de los *diabéticos* niveles de HbA1c entre 4,5-7%.

Figura 10: Porcentaje de sujetos de cada cohorte para distintos valores de la HbA1c



9. 1. 4. Sintomatología y complicaciones de los sujetos

En la **tabla VII** se representa la sintomatología sugestiva de la diabetes o sus complicaciones entre los sujetos de la muestra al inicio del estudio. Se observan diferencias significativas en la presencia de los siguientes síntomas, con más frecuencia entre los *diabéticos*: boca séptica (39,8%), mareo (17,5%), síntomas de neuropatía (33%), disfunción eréctil (33,7%), retinopatía (12%), claudicación intermitente (11%) y alteración exploratoria de la neuropatía periférica 35,6%).

Por otro lado, son más frecuentes las infecciones del tracto urinario (ITU) entre la cohorte de *normoglucémicos* (28,6%) y *prediabéticos* (33,3%) que entre los *diabéticos* (16,1%), siendo este dato estadísticamente significativo

Tabla VII: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos de la muestra al inicio del estudio

	Normoglucémicos (n = 70)	Prediabéticos (n = 84)	Diabéticos (n = 366)	Total (n = 520)	P
Boca séptica (%)	13 (19,1)	21 (25,6)	144 (39,8)	178 (34,8)	0,001
Mareos (%)	3 (4,3)	15 (17,9)	64 (17,5)	82 (15,8)	0,009
Neuropatía sintomática (%)	10 (14,7)	12 (14,3)	120 (33,1)	142 (27,6)	<0,001
Disfunción eréctil (%)	1 (4,5)	5 (17,2)	67 (33,7)	73 (29,2)	0,004
Vejiga neurógena (%)	3 (4,3)	1 (1,2)	24 (6,6)	28 (5,4)	0,123
≥ 1 ITUS (2 últimos años) (IIC)	20 (28,6)	28 (33,3)	59 (16,1)	107 (20,6)	<0,001
Complicaciones obstétricas (%)	7 (21,2)	18 (39,1)	54 (37,2)	79 (35,3)	0,182
Gastroparesia (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (0,4)	0,657
Enteropatía (%)	6 (8,7)	3 (3,6)	8 (2,2)	17 (3,3)	0,024
Retinopatía (%)					
No explorada	6 (10,3)	8 (11,0)	27 (8,7)	41 (9,3)	0,023
No RP	52 (89,7)	65 (89,0)	246 (79,3)	363 (82,3)	
RP simple	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (8,1)	25 (5,7)	
RP preproliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,3)	7 (1,6)	
RP proliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,6)	5 (1,1)	
Maculopatía (%)	3 (5,4)	3 (3,7)	16 (4,8)	22 (4,7)	0,885
Ceguera diabética (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	2 (0,4)	0,656
Claudicación intermitente (%)	0 (0,0)	5 (5,9)	40 (11,0)	45 (8,7)	0,002
Úlceras pies (%)					
No	66 (95,6)	84 (100,0)	347 (95,1)	497 (95,9)	0,280
Antiguas	3 (4,3)	0 (0,0)	14 (3,8)	17 (3,3)	
Activas	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)	4 (0,8)	
Amputaciones (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,4)	5 (1,0)	0,800
CP isquémica¹ (%)	1 (1,5)	5 (6,2)	29 (9,1)	35 (7,5)	0,084
Vasculopatía cerebral² (%)	1 (1,5)	0 (0,0)	11 (3,3)	12 (2,5)	0,250
Nefropatía diabética³ (%)	2 (2,9)	5 (5,9)	12 (3,3)	19 (3,6)	0,465
Neuropatía periférica (%)					
sensib. conservada	63 (98,4)	68 (85,0)	233 (64,4)	364 (71,9)	<0,001
sensib. vibratoria alterada sensibilidad táctil	1 (1,6)	12 (15,0)	108 (29,8)	121 (23,9)	
alterada	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (1,9)	7 (1,4)	
ambas sensibil. alteradas	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (3,9)	14 (2,8)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

¹ Incluye: cardiopatía isquémica confirmada con pruebas complementarias, ángor y IAM hace más de un año.

² Incluye: TIA en el último año o hace más de 1 año y AVC en el último año y hace más de un año.

³ Incluye: creatinina alterada, diálisis y trasplante renal.

9.2. Análisis descriptivo de las cohortes a los 2 años.

A continuación se detalla el análisis descriptivo y características de la visita de seguimiento a los 2 años.

9.2.1 Variables sociodemográficas

Se vuelven a analizar las características sociodemográficas de los 362 individuos restantes. **Tabla VIII y figura 11.**

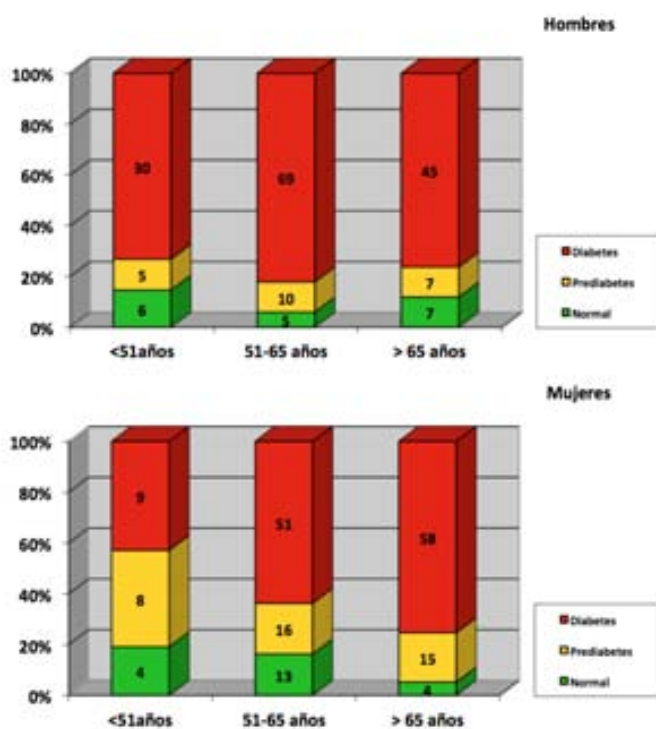
No hay diferencias en la edad de los hombres en las tres cohortes, pero sí en la de las mujeres, mostrando menor edad el grupo de *normoglucémicos* (55 años), seguida de la de prediabéticas (59 años) y las DM2 (65 años). Además el 75,3% de las mujeres diabéticas tienen una edad >65 años, marcando una diferencia estadísticamente significativa respecto a las *normoglucémicas* o las prediabéticas, 5,2 y 19,5%.

Tabla VIII: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 2 años

	Normoglucémicos (n = 39)	Prediabéticos (n = 61)	Diabéticos (n = 262)	Total (n = 362)	P
HOMBRES (de)	57 (16)	57 (13)	60 (10)	59 (11)	0,293
≤ 50 años (%)	6 (14,6)	5 (12,2)	30 (73,2)	41 (100,0)	0,585
51 – 65 años (%)	5 (5,9)	10 (11,9)	69 (82,1)	84 (100,0)	
> 65 años (%)	7 (11,9)	7 (11,9)	45 (76,3)	59 (100,0)	
MUJERES (de)	55 (11)	59 (13)	65 (9)	62 (11)	< 0,001
≤ 50 años (%)	4 (19,0)	8 (38,1)	9 (42,9)	21 (100,0)	0,021
51 – 65 años (%)	13 (16,2)	16 (20,0)	51 (63,7)	80 (100,0)	
> 65 años (%)	4 (5,2)	15 (19,5)	58 (75,3)	77 (100,0)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 11: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 2 años



9.2.2 Variables clínicas. Factores de RCV

Respecto a las características clínicas de los sujetos del estudio (tabla IX) observamos que globalmente no hay diferencias en el consumo de fármacos diabotogénicos entre las tres cohortes, aunque sí que hay un mayor porcentaje de pacientes en la cohorte de *prediabéticos* que consumen diuréticos (92,3%).

Tabla IX: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

	Normoglucémicos (n = 39)	Prediabéticos (n = 61)	Diabéticos (n = 262)	Total (n = 362)	P
Consumo de fármacos diabotogénicos (%)	6 (15,8)	13 (22,4)	45 (18,5)	64 (18,9)	0,694
Tipo de fármacos diabotogénicos (%)					
Diuréticos	3 (50)	12 (92,3)	32 (71,1)	47 (73,4)	0,041
Estrógenos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Betabloqueantes	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (13,3)	6 (9,4)	
Corticoides	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (11,1)	5 (7,8)	
Otros	3 (50,0)	1 (7,7)	2 (4,44)	6 (9,4)	
Peso (kg) (de)	79 (17)	75 (10)	75 (14)	76 (14)	0,350
Altura (cm) (de)	161 (10)	157 (7)	159 (9)	159 (9)	0,077
IMC (kg/m²) (de)	30,2 (5,6)	30,4 (4,2)	29,7 (5,3)	29,9 (5,2)	0,589
Anteced. familiar DM1 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,0)	8(2,2)	0,403
Anteced. familiar DM2 (%)	17 (43,6)	20 (32,8)	72 (27,5)	109 (30,1)	0,109
Personalidad tipo A (%)	3 (10,3)	13 (27,1)	28 (15,9)	44 (17,4)	0,117
Antecedentes HTA (%)	20 (51,3)	31 (50,8)	145 (55,6)	196 (54,3)	0,734
Pulsos periféricos alterados (%)	3 (7,7)	0 (0,0)	39 (14,9)	42 (11,6)	< 0,001
Sensibilidad alterada (%)	7 (17,9)	10 (16,4)	101 (38,8)	118 (32,8)	< 0,001
ROTS alterados (%)	7 (17,9)	22 (36,7)	107 (41,6)	136 (38,2)	0,017

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

No se han encontrado diferencias entre las cohortes en los antecedentes familiares de DM1 ni DM2, la personalidad tipo A o HTA .

Se detecta un mayor porcentaje de sujetos con *diabetes* que presentan alteraciones del pulso periférico (14,9%), de la sensibilidad (38,8%) y de los ROTS (41,6%) con respecto a las otras cohortes ($p<0,01$).

La presencia de factores de RCV se analiza en la **tabla X**. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el consumo de tabaco, ni en el de alcohol. Si que se observa que el porcentaje de sujetos que declaraban ser sedentarios es más alto entre la cohorte de diabéticos (84%) que en el resto (67% y 79% respectivamente; $p<0,05$). El promedio de TAS fue significativamente más bajo entre los prediabéticos, pero no en la TAD.

El promedio de la glucemia basal y de la HbA1c es más bajo en la cohorte de los *normoglucémicos* (103 mg/dl y 4,8% respectivamente), y más elevado entre los DM2 (163 mg/dl y 6,6%; $p<0,001$)

El perfil lipídico mantiene las mismas diferencias entre las cohortes que ya se observaban al inicio del estudio, siendo más favorable para la cohorte de *normoglucémicos*. Los niveles de HDL-colesterol (41mg/dl) son más bajos entre los *diabéticos* y LDL-c (158mg/dl) y TGC (151mg/dl) más elevados.

A pesar de que no existen diferencias significativas en el promedio del IMC en las 3 cohortes, sí existen diferencias en la distribución por grupos, (**figura 12**). Un 49% de todos los pacientes *prediabéticos* tienen un $IMC>30$, superior a *normoglucémicos* y *diabéticos*.

En la evaluación de la función renal a los dos años del seguimiento, no encontraron diferencias significativas en la excreción de MAU ni en el nivel de creatinina (mg/dl).

Se aprecia una tendencia a la significación, $p < 0,098$, con más cantidad de MAU excretada, en la cohorte de *diabéticos*. Representación gráfica en la **figura 13**.

Tabla X: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

	Normoglucémicos (n = 39)	Prediabéticos (n = 61)	Diabéticos (n = 262)	Total (n = 362)	P
Tabaquismo (%)					
No fumador	29 (74,4)	39 (63,9)	149 (56,9)	217 (59,9)	0,101
Ex fumador	4 (10,3)	13 (21,3)	43 (16,4)	60 (16,6)	
Fumador	6 (15,4)	9 (14,7)	70 (26,7)	85 (23,5)	
Paquetes/año¹ (IIC)	50 (45-50)	19 (2-70)	43 (20-78)	44 (20-70)	0,242
Consumo de alcohol (%)	20 (51,3)	20 (32,8)	87 (33,2)	127 (35,1)	0,080
Alcohol (gr/día) (IIC)	70 (16-180)	30 (16-150)	40 (20-100)	40 (20-100)	0,427
Actividad física (%)					
No actividad o sedentario	26 (66,7)	48 (78,7)	205 (84,0)	279 (81,1)	0,032
Esfuerzo o deporte habitual	13 (33,3)	13 (21,3)	39 (16,0)	65 (18,9)	
TAS (mmHg) (de)	149 (26)	134 (19)	144 (21)	143 (23)	0,001
TAD (mmHg) (de)	85 (13)	81 (10)	82 (12)	80 (11)	0,305
Obesidad (%)					
IMC < 25	3 (7,9)	1 (1,6)	41 (16,2)	45 (12,8)	0,017
IMC 25 - 26,9	6 (15,8)	8 (13,1)	38 (15,0)	52 (14,8)	
IMC 27 - 30	14 (36,8)	22 (36,1)	61 (24,1)	97 (27,6)	
IMC > 30	15 (39,5)	30 (49,2)	113 (44,7)	158 (44,9)	
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	103 (89-127)	117 (101-126)	163 (140-240)	144 (121-194)	< 0,001
HbA1c (mg/dl) (IIC)	4,8 (4,7-5,2)	5,2 (5,0-5,3)	6,6 (5,8-8,6)	6,2 (5,4-8,1)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl) (de)	219 (39)	234 (40)	232 (49)	231 (47)	0,263
HDL-c (mg/dl) (de)	45 (8)	46 (8)	41 (11)	43 (11)	0,007
LDL-c (mg/dl) (de)	138,4 (39,8)	164,3 (39,5)	158,3 (43,7)	157,0 (42,9)	0,021
TGC (mg/dl) (IIC)	130 (100-237)	126 (110-146)	151 (103-226)	139 (104-193)	0,004
No HDL-c (mg/dl) (de)	176 (37)	190 (40)	196 (50)	192 (47)	0,092
MAU (mg/día) (IIC)	6 (6-11)	9 (4-30)	15 (14-35)	15 (9-30)	0,098
MAU (mg/día) (%)					
0-30	5 (83,3)	5 (83,3)	32 (74,4)	42 (76,4)	0,361
31-300	1 (16,7)	0 (0,0)	10 (23,3)	11 (20,0)	
> 300	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (2,3)	2 (3,6)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos; MAU: microalbuminuria

¹ Para los fumadores

Figura 12: Distribución de los grupos de IMC según las cohortes en el seguimiento a 2 años

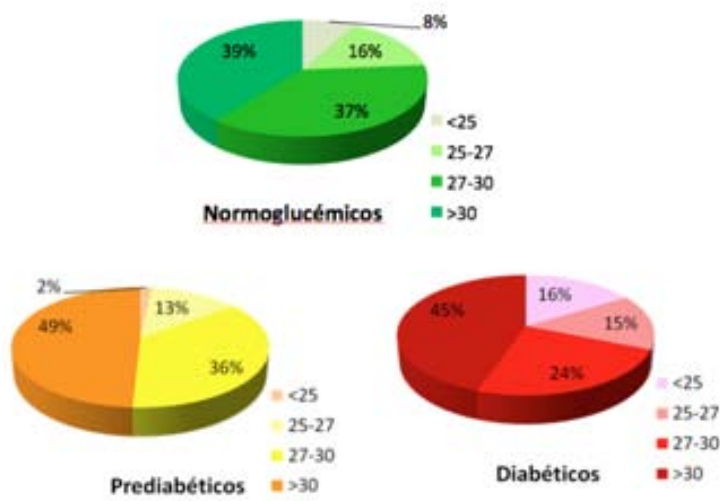
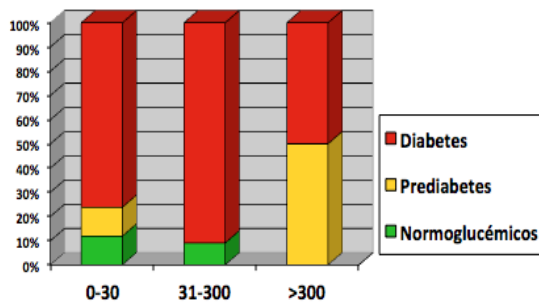


Figura 13: Microalbuminuria en los participantes del estudio a los 2 años



9.2.3 Mediciones glucémicas

Respecto a las mediciones de la glucemia efectuadas en esta segunda visita (**tabla XI y figura 14**) nuevamente destaca la gradación ascendente de las cohortes *normoglucémicos-prediabéticos-diabéticos*, con valores más elevados entre los DM2 (glucemia basal, insulinemia, resistencia HOMA-IR, y glucemias repetidas tras SOG y HbA1c) se muestran más elevadas en los pacientes diabéticos frente a las otras dos cohortes ($p < 0.001$).

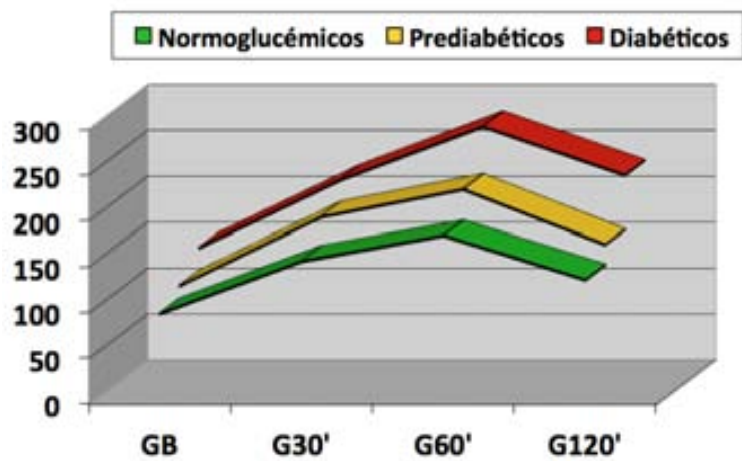
Además el 81,8% de los *normoglucémicos* tienen los niveles de insulinemia < 16 mU/l ($p < 0,015$).

Tabla XI: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio en el seguimiento a 2 años

	Normoglucémicos (n = 39)	Prediabéticos (n = 61)	Diabéticos (n = 262)	Total (n = 362)	P
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	103 (89-127)	117 (101-126)	163 (140-240)	144 (121-194)	<0,001
Glucemia basal (mg/dl) (%)					<0,001
< 110	25 (64,1)	19 (31,1)	5 (1,9)	49 (13,5)	
110-125	4 (10,3)	26 (42,6)	21 (8,0)	51 (14,1)	
126-139	7 (17,9)	13 (21,3)	38 (14,5)	58 (16,0)	
> 139	3 (7,7)	3 (4,9)	198 (75,6)	204 (56,3)	
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	8,1 (5,8-11,2)	9,4 (7,8-17,5)	20,0 (6,2-25,3)	10,4 (7,2-19,8)	0,200
Insulinemia basal (mU/l) (%)					0,015
< 16	9 (81,8)	23 (69,7)	8 (36,4)	40 (60,6)	
≥ 16	2 (18,2)	10 (30,3)	14 (63,6)	26 (39,4)	
HOMA-IR (IIC)	1,9 (1,2-2,0)	2,5 (2,0-3,9)	6,4 (2,6-11,9)	2,6 (1,9-6,3)	0,001
HOMA-IR					0,008
<3.8	10 (90,9)	20 (66,7)	8 (36,4)	38 (60,3)	
≥ 3.8	1 (9,1)	10 (33,3)	14 (63,6)	25 (39,7)	
2ª glucemia basal (mg/dl) (IIC)	99 (81-106)	113 (101-132)	138 (127-156)	130 (106-140)	<0,001
Glucemia a 30' (mg/dl) (IIC)	156 (142-169)	188 (164-224)	212 (183-234)	187 (163-224)	<0,001
Glucemia a 60' (mg/dl) (IIC)	184 (166-212)	218 (190-252)	270 (228-299)	222 (190-263)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (IIC)	136 (115-155)	158 (124-190)	217 (147-258)	155 (128-211)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (%)					<0,001
< 140	36 (100,0)	55 (94,8)	56 (52,8)	147 (73,5)	
140-199	0 (0,0)	3 (5,2)	37 (34,9)	40 (20,0)	
> 199	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (12,3)	13 (6,5)	
Insulinemia a 120' (mU/l) (IIC)	52,1 (50,6-88,5)	86,1 (77,2-215,0)	93,2 (87,0-194,5)	86,1 (70,2-194,5)	<0,001
HbA1c (IIC)	4,8 (4,7-5,2)	5,2 (5,0-5,3)	6,6 (5,8-8,6)	6,2 (5,4-8,1)	<0,001
HbA1c (%)					< 0,001
< 4.5	1 (5,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	2 (0,8)	
4.5-7	19 (95,0)	30 (96,8)	117 (57,3)	166 (65,1)	
7.1-10	0 (0,0)	0 (0,0)	60 (29,4)	60 (23,5)	
> 10	0 (0,0)	0 (0,0)	27 (13,2)	27 (10,6)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 14. Mediciones glucémicas basal y durante SOG en la tres cohortes a los dos años del estudio



9.2.4 Sintomatología y complicaciones de los sujetos

A los dos años de seguimiento se vuelve a evaluar la sintomatología y las complicaciones. Se observa que los sujetos de la cohorte de DM2 presentan más frecuentemente mareos, neuropatía sintomática y disfunción eréctil así como vejiga neurógena, neuropatía periférica y alteración en todos los tipos de sensibilidad explorados (vibratoria, táctil o ambas), tal como se puede observar en la **tabla XII**. Por otro lado, no se han encontrado diferencias en otros síntomas frecuentes en la DM2, como boca séptica, ITUS, gastropatía, retinopatía, claudicación intermitente, CP isquémica, vasculopatía cerebral o nefropatía diabética.

Tabla XII: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos diabéticos de la muestra en el seguimiento a 2 años

	Normoglucémicos (n = 39)	Prediabéticos (n = 61)	Diabéticos (n = 262)	Total (n = 362)	p
Boca séptica (%)	14 (35,9)	19 (31,1)	101 (39,0)	134 (37,3)	0,512
Mareos (%)	0 (0,0)	6 (9,8)	44 (16,8)	50 (13,8)	0,004
Neuropatía sintomática (%)	9 (23,1)	9 (14,7)	84 (32,3)	102 (28,3)	0,017
Disfunción eréctil (%)	2 (11,1)	4 (21,0)	55 (41,7)	61 (36,1)	0,041
Vejiga neurógena (%)	0 (0,0)	7 (11,5)	14 (5,4)	21 (5,8)	0,049
≥ 1 ITUS (2 últimos años) (IIC)	11 (28,2)	7 (11,5)	49 (18,7)	67 (18,5)	0,109
Complicaciones obstétricas (%)	6 (35,3)	12 (34,3)	33 (32,0)	51 (32,9)	0,947
Gastroparesia (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,3)	0,826
Enteropatía (%)	6 (15,4)	0 (0,0)	4 (1,5)	10 (2,8)	< 0,001
Retinopatía (%)					
No explorada	3 (7,7)	1 (2,4)	14 (6,2)	18 (5,9)	0,142
No RP	36 (92,3)	41 (97,6)	180 (80,4)	257 (84,3)	
RP simple	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (8,5)	19 (6,2)	
RP preproliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,7)	6 (2,0)	
RP proliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,2)	5 (1,6)	
Maculopatía (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	14 (5,8)	15 (4,4)	0,234
Ceguera diabética (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,3)	0,826
Claudicación intermitente (%)	3 (7,7)	4 (6,6)	27 (10,3)	34 (9,4)	0,767
Úlceras pies (%)					
No	36 (92,3)	61 (100,0)	248 (94,7)	345 (95,3)	0,243
Antiguas	3 (7,7)	0 (0,0)	10 (3,8)	13 (3,6)	
Activas	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,5)	4 (1,1)	
Amputaciones (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,5)	4 (1,1)	0,462
CP isquémica¹ (%)	3 (7,7)	3 (4,9)	18 (7,8)	24 (7,2)	0,794
Vasculopatía cerebral² (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	8 (2,3)	0,187
Nefropatía diabética³ (%)	2 (5,1)	2 (3,3)	11 (4,2)	15 (4,1)	0,829
Neuropatía periférica (%)					
sensib. conservada	32 (82,0)	51 (83,6)	159 (61,1)	242 (67,2)	0,005
sensib. vibratoria alterada	6 (15,4)	10 (16,4)	81 (31,1)	97 (26,9)	
sensib. táctil alterada	1 (2,6)	0 (0,0)	6 (2,3)	7 (1,9)	
ambas sensibil. alteradas	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,4)	14 (3,9)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

¹ Incluye: cardiopatía isquémica confirmada con pruebas complementarias, ángor y IAM hace más de un año.

² Incluye: TIA en el último año o hace más de 1 año y AVC en el último año y hace más de un año.

³ Incluye: creatinina alterada, diálisis y trasplante renal.

9.3. Reclasificación de las cohortes a los 2 años de seguimiento.

9.3.1. Reclasificación de las cohortes a los 2 años

A los 2 años, los pacientes se reclasifican en función de la nueva glucemia basal (mg/dl). Si hay cambios, pasan a formar parte de otra cohorte. En la **tabla XIII** y en **la figura 15** se muestran los valores totales, quedan de la siguiente forma:

1. *Cohorte normoglucémicos inicial o basal*, un 27,1% sigue en la cohorte normoglucemia, el 17,1% han pasado a la cohorte de prediabéticos y un 1,4% a la cohorte de DM2.
2. *Cohorte prediabéticos inicial o basal*, un 30,9% continúan en su grupo, un 11,9% pasan a la cohorte de normoglucémicos y otro 11,9% a la cohorte de DM2.
3. *Cohorte DM2 inicial o basal* el 66,9 % permanecen en la misma, un 6,3% pasan a pre-diabéticos y un 2,7% a la cohorte de normoglucémicos.

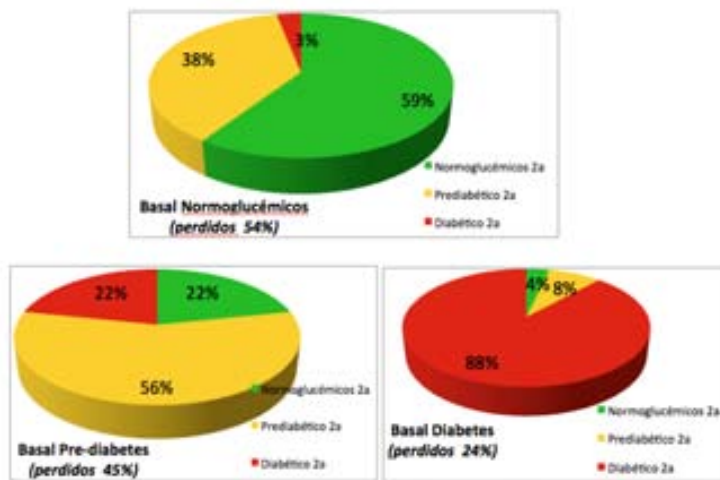
Se objetivan pérdidas en las 3 cohortes, con mayor porcentajes en la cohorte *normoglucémicos* (54,3%) y la de pacientes *prediabéticos* (45,2%), y la de *diabéticos* (24,0%) donde menor porcentaje.

Tabla XIII: Reclasificación a los 2 años en función de la clasificación basal

	Normoglucémico (2 años)	Prediabéticos (2 años)	Diabéticos (2 años)	Perdidos	Total
Basal Normoglucémicos	19 (27,1)	12 (17,1)	1 (1,4)	38 (54,3)	70 (100,0)
Basal Prediabéticos	10 (11,9)	26 (30,9)	10 (11,9)	38 (45,2)	84 (100,0)
Basal diabéticos	10 (2,7)	23 (6,3)	245 (66,9)	88 (24,0)	366 (100,0)
Total	39 (7,5)	61 (11,7)	256 (49,2)	164 (31,5)	520 (100,0)

Se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la fila

Figura 15: Reclasificación de las cohortes a los 2 años en función de la clasificación basal



9.3.2 Factores que influyen en el cambio a los 2 años. Análisis bivariante

En la **tabla XIV** se representa el mediante análisis bivariante de los factores que hayan podido influir en el cambio de cohorte normoglucémicos. Se expresa como “*mantiene normalidad*”, si no se han producido cambios en el rango de su glucemia normal, y “*empeora*” si ha habido aumento de la glucemia.

Se observa que los pacientes que se mantienen en su grupo, son los no fumadores (68,4%) y empeoran los que consumen fármacos diabetogénicos (70%). Además se produce un aumento significativo del nivel tanto de glucemia como de HbA1c en el grupo que empeora.

Por el contrario no hay diferencias en este cambio en edad, sexo, etnia, consumo de alcohol, actividad física, IMC, HOMA-IR, control de TAS o TAD, nivel de colesterol o TG, o MAU.

Tabla XIV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años.

Cohorte NORMOGLUCÉMICOS. Análisis bivariante

Factor de riesgo	Mantiene normalidad (n = 19)	Empeora (n = 13)	Total (n = 32)	P
Edad (de)	55 (13)	53 (14)	54 (13)	0,574
Sexo (%)				
Hombre	8 (42,1)	6 (46,1)	14 (43,7)	0,821
Mujer	11 (57,9)	7 (53,8)	18 (56,2)	
Etnia (%)				
Autóctona	18 (94,7)	13 (100,0)	31 (96,9)	0,594
No autóctona	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (3,1)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	3 (16,7)	7 (70,0)	10 (35,7)	0,011
Tabaquismo (%)				
No Fumador	13 (68,4)	4 (30,8)	17 (53,1)	0,004
Ex fumador	0 (0,0)	6 (46,1)	6 (18,7)	
Fumador	6 (31,6)	3 (23,1)	9 (28,1)	
Consumo alcohol (%)	11 (57,9)	5 (38,5)	16 (50,0)	0,280
Actividad física (%)	7 (36,8)	4 (30,8)	11 (34,4)	0,513
IMC (kg/m²) (de)	30,2 (4,0)	33,1 (5,3)	31,4 (4,7)	0,093
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	89 (77-93)	93 (91-97)	92 (81-97)	0,017
HbA1c (mg/dl) (IIC)	4,8 (4,6-4,8)	5,2 (4,9-5,4)	4,8 (4,8-5,1)	0,025
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	8,1 (5,8-11,2)	10,5 (8,2-17,5)	10,5 (8,1-11,2)	0,320
HOMA-IR (IIC)	1,9 (1,2-2,0)	2,5 (1,9-3,9)	2,0 (1,9-2,5)	0,103
TAS (mmHg) (de)	139 (23)	142 (21)	140 (22)	0,743
TAD (mmHg) (de)	81 (17)	86 (9)	83 (15)	0,332
Colesterol total (mg/dl) (de)	217 (34)	209 (17)	213 (28)	0,448
HDL-c (mg/dl) (de)	48 (9)	51 (9)	50 (9)	0,405
LDL-c (mg/dl) (de)	126,2 (33,9)	133,2 (19,9)	129,3 (27,4)	0,507
TGC (mg/dl) (IIC)	108 (96-178)	104 (101-145)	104 (100-145)	0,613
No HDL-c (mg/dl) (de)	168 (35)	157 (16)	163 (28)	0,306

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

En la **Tabla XV** se expresa el análisis bivariante de los factores que han influido en la cohorte de pre-diabéticos. A los dos años se clasifican a los prediabéticos con los términos “mejora”, “mantiene *prediabetes*” o “empeora”, en función de la nueva glucemia. Como se puede observar es la mayor edad un factor que hace que empeore la glucemia y por tanto pueda influir en el cambio de cohorte. La media de edad de los pacientes que mejoran es de 49 años, y 60 años los que empeoran. El ser no fumador puede influir en el mantenimiento en la misma cohorte. El consumo de alcohol y la mayor actividad física hace que mejore la glucemia. La mayor glucemia y HbA1c se observa en los pacientes que empeoran. Cifras más altas de TAS, media de 154 mmHg, es observada en los prediabéticos que mejoran de forma significativamente. Por el contrario, la TAD, el IMC, la insulinemia basal o el HOMA-IR, así como el nivel de lípidos o de la MAU no son significativos en el mantenimiento o cambio de cohorte.

Tabla XV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años.

Cohorte PREDIABÉTICOS. Análisis bivalente

Factor de riesgo	Mejora (n = 10)	Mantiene prediabético (n = 26)	Empeora (n = 10)	Total (n = 46)	P
Edad (de)	49 (13)	61 (9)	60 (9)	58 (11)	0,012
Sexo (%)					
Hombre	3 (30,0)	10 (38,5)	2 (20,0)	15 (32,6)	0,586
Mujer	7 (70,0)	16 (61,5)	8 (80,0)	31 (67,4)	
Etnia (%)					
Autóctona	10 (100,0)	26 (100,0)	10 (100,0)	46 (100,0)	-
No autóctona	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	0 (0,0)	3 (11,5)	3 (30,0)	6 (13,0)	0,153
Tabaquismo (%)					
No fumador	7 (70,0)	25 (96,2)	8 (80,0)	40 (87,0)	0,047
Ex fumador	3 (30,0)	1 (3,8)	1 (10,0)	5 (10,9)	
Fumador	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	1 (2,1)	
Consumo alcohol (%)	6 (60,0)	5 (19,2)	1 (10,0)	12 (26,1)	0,028
Actividad física (%)	6 (60,0)	3 (11,5)	0 (0,0)	9 (19,6)	0,002
IMC (kg/m²) (de)	26,7 (1,5)	29,2 (3,6)	31,3 (10,6)	29,1 (5,7)	0,190
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	103 (103-112)	117 (115-120)	120 (111-121)	116 (105-120)	0,013
HbA1c (mg/dl) (IIC)	4,6 (4,6-4,6)	5,2 (5,0-5,2)	5,9 (5,5-6,3)	5,2 (4,9-5,4)	<0,001
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	-	6,6 (5,0-8,0)	6,7 (5,7-25,1)	6,6 (5,7-17,2)	0,458
HOMA-IR (IIC)	-	2,0 (1,4-2,4)	1,9 (1,7-7,1)	2,0 (1,7-4,7)	0,458
TAS (mmHg) (de)	154 (26)	138 (16)	135 (13)	141 (19)	0,050
TAD (mmHg) (de)	87 (5)	86 (9)	80 (6)	85 (8)	0,084
Colesterol total (mg/dl) (de)	237 (50)	253 (33)	256 (46)	250 (40)	0,511
HDL-c (mg/dl) (de)	45 (4)	47 (6)	40 (12)	45 (7)	0,106
LDL-c (mg/dl) (de)	163,1 (50,4)	180,7 (30,2)	149,1 (32,5)	170,2 (37,7)	0,095
°TGC (mg/dl) (IIC)	130 (78-250)	121 (90-130)	142 (96-642)	123 (90-141)	0,264
No HDL-c (mg/dl) (de)	192 (47)	204 (32)	214 (58)	203 (41)	0,546
MAU (mg/día) (IIC)	66 (66-66)	351 (351-351)	40 (10-70)	68 (38-210)	0,407

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

A los dos años, los pacientes son clasificados como “mantiene” o “mejora” su glucemia y la HbA1c, para poder valorar qué factores pueden influir en el metabolismo hidrocarbonado.

Se realiza una valoración de los cambios, mediante un modelo bivariante a los 2 años en la cohorte de *diabéticos*. Como se observa en la **Tabla XVI** los factores que mejoran la glucemia, son el mayor IMC, media 31,4 kg/ m², la menor insulinemia basal, media de 10,4 mU/l y menor HOMA –IR, 4,3 IIC así como un menor TAD media (79 vs 82 mmHg), p<0,058.

Tabla XVI: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 2 años.

Cohorte DM2. Análisis bivariante

Factor de riesgo	Mantiene DM2 (n = 245)	Mejora (n = 33)	Total (n = 278)	P
Edad (%)	62 (10)	60 (15)	62 (11)	0,379
Sexo (%)				
Hombre	139 (56,7)	13 (39,4)	152 (54,7)	0,060
Mujer	106 (43,3)	20 (60,6)	126 (45,3)	
Etnia (%)				
Autóctona	229 (93,5)	27 (81,8)	256 (92,1)	0,020
No autóctona	16 (6,5)	6 (18,2)	22 (7,9)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	41 (18,1)	6 (18,2)	47 (18,5)	0,996
Tabaquismo (%)				
No fumador	135 (55,1)	20 (60,6)	155 (55,8)	0,489
Ex fumador	42 (17,1)	7 (21,2)	49 (17,6)	
Fumador	68 (27,8)	6 (18,2)	74 (26,6)	
Consumo alcohol (%)	85 (34,7)	13 (39,4)	98 (35,2)	0,596
Actividad física (%)	38 (16,7)	6 (18,2)	44 (16,9)	0,836
IMC (kg/m²) (de)	29,6 (5,0)	31,4 (5,5)	29,8 (5,1)	0,051
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	165 (143-248)	128 (126-135)	158 (137-235)	< 0,001
HbA1c (mg/dl) (IIC)	6,8 (5,9-8,8)	5,3 (5,1-5,3)	6,6 (5,6-8,5)	< 0,001
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	21,1 (17,2-37,6)	10,4 (9,2-18,0)	18 (9,2-21,0)	0,040
HOMA-IR (IIC)	8,2 (5,5-13,4)	4,3 (2,8-5,9)	5,6 (3,2-8,2)	0,015
TAS (mmHg) (de)	144 (21)	139 (29)	143 (22)	0,290
TAD (mmHg) (de)	82 (13)	79 (11)	82 (12)	0,058
Colesterol total (mg/dl) (de)	231 (49)	217 (42)	229 (48)	0,062
HDL-c (mg/dl) (de)	41 (11)	39 (7)	41 (11)	0,392
LDL-c (mg/dl) (de)	158,3 (43,8)	154,4 (45,0)	157,8 (43,8)	0,692
TGC (mg/dl) (IIC)	151 (104-226)	139 (121-148)	148 (112-206)	0,326
No HDL-c (mg/dl) (de)	194 (49)	187 (43)	193 (48)	0,472
MAU (mg/día) (IIC)	15 (14-28)	4 (4-15)	15 (13-28)	0,068

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

9.4. Análisis descriptivo Cohortes a los 5 años:

9.4.1. Variables sociodemográficas

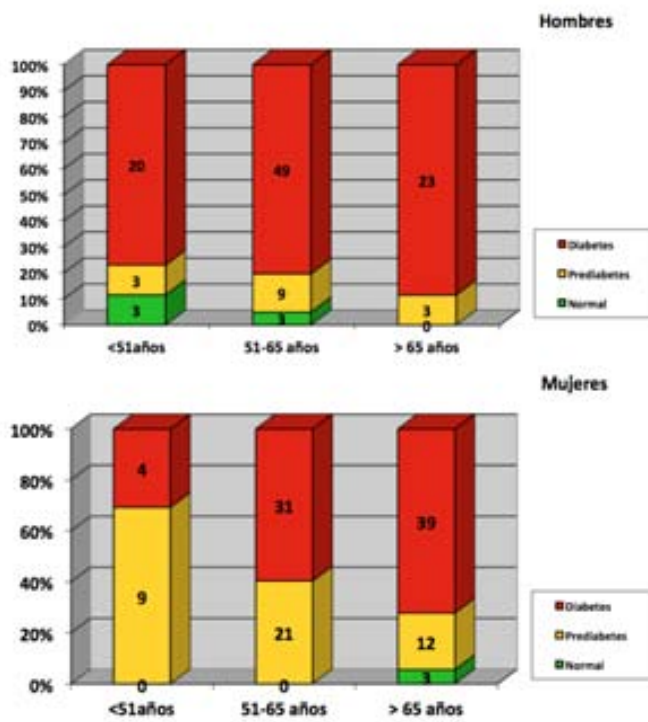
A los 5 años del seguimiento se pueden ver diferencias significativas entre las tres cohortes: la edad media de hombres con *prediabetes* y *diabetes*. Los hombres presentan una menor edad media en todos los pacientes (59 años) que las mujeres con 63 años de media. Como se puede observar, los hombres de la cohorte de *normoglucemia*, tiene una edad incluso más baja, de 46 años. Por otro lado, el 72% de las mujeres de la cohorte de *diabéticos*, tienen >65 años, tal y como se aprecia en la **Tabla XVII y figura 16**.

Tabla XVII: Clasificación de la muestra según grupos de edad y sexo en el seguimiento a 5 años

	Normoglucémicos (n = 9)	Prediabéticos (n = 57)	Diabéticos (n = 166)	Total (n = 232)	P
HOMBRES (de)	46 (8)	59 (12)	60 (10)	59 (11)	0,016
≤ 50 años (%)	3 (11,5)	3 (11,5)	20 (76,9)	26 (100,0)	0,525
51 – 65 años (%)	3 (4,9)	9 (14,7)	49 (80,3)	61 (100,0)	
> 65 años (%)	0 (0,0)	3 (11,5)	23 (88,5)	26 (100,0)	
MUJERES (de)	77 (1)	57 (14)	66 (9)	63 (11)	< 0,001
≤ 50 años (%)	0 (0,0)	9 (69,2)	4 (30,8)	13 (100,0)	0,006
51 – 65 años (%)	0 (0,0)	21 (40,4)	31 (59,6)	52 (100,0)	
> 65 años (%)	3 (5,6)	12 (22,2)	39 (72,2)	54 (100,0)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 16: Distribución de las cohortes según grupos de edad y sexo a los 5 años del seguimiento



9.4.2 Variables clínicas. Factores de RCV

En la **tabla XVIII** se recogen las características clínicas y de la exploración física de los participantes en el estudio a los 5 años. El 50% de los pacientes de la cohorte de *prediabetes* y el 46,2% de la de *diabéticos* presentan obesidad, con un IMC>30. En cuanto a la distribución del IMC por sexos, la mayoría de las mujeres de todas las cohortes tienen el IMC >27, es decir, valores de sobrepeso u obesidad, mientras que el peso de los hombres se distribuyen de forma más homogénea, del normopeso a la obesidad (**figura 17**).

En el grupo de la cohorte de *normoglucémicos* hay un 66,7% de pacientes con antecedentes familiares de DM2 más que en las otras dos cohortes.

Hay diferencias significativas con mayor alteración de pulsos periféricos y sensibilidad a en el grupo de diabéticos.

En la **Tabla XIX** se muestran los datos correspondientes a la presencia de los factores de RCV a los 5 años del seguimiento.

En el grupo de *prediabéticos* y *diabéticos* la TAS es más elevada (media de 143 mmHg). La glucemia media, el HbA1c, el colesterol total y los triglicéridos están elevados en el grupo de *diabéticos*. Además el LDL-c en esta cohorte es alto (media 158,5 mmHg) pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La HDL-c está significativamente más elevada en el grupo de *prediabéticos*, con un valor medio de 47 mg/dl.

En cuanto a la secreción de MAU es más elevada en el grupo de *prediabéticos*. No se han encontrado diferencias en el consumo de tabaco o de alcohol, ni en la actividad física realizada.

A los 5 años del seguimiento únicamente es significativo la cantidad de MAU excretada, mayor en *prediabéticos* media 23mg/dl y diabéticos 15 mg/dl con $p < 0,023$. Los niveles de creatinina son iguales en todos los grupos. **Figura 18.**

Tabla XVIII: Características clínicas y de la exploración de los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

	Normoglucémicos (n = 9)	Prediabéticos (n = 57)	Diabéticos (n = 166)	Total (n = 232)	p
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	3 (33,3)	9 (15,8)	28 (18,2)	40 (18,2)	0,441
Tipo de fármacos diabetogénicos (%)					
Diuréticos	3 (100,0)	6 (66,7)	22 (78,6)	31 (77,5)	0,432
Estrógenos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Betabloqueantes	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	2 (5,0)	
Corticoides	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	2 (5,0)	
Otros	0 (0,0)	3 (33,3)	2 (7,1)	5 (12,5)	
Peso (kg) (de)	85 (7)	77 (14)	76 (14)	76 (14)	0,200
Altura (cm) (de)	165 (16)	155 (7)	159 (9)	158 (9)	0,002
IMC (kg/m²) (de)	31,7 (7,2)	31,6 (5,0)	30,2 (5,6)	30,6 (5,6)	0,206
Obesidad (%)					
IMC < 25	0 (0,0)	0 (0,0)	23 (14,4)	23 (10,3)	0,001
IMC 25 - 26,9	3 (33,3)	3 (5,6)	21 (13,1)	27 (12,1)	
IMC 27 - 30	3 (33,3)	24 (44,4)	42 (26,2)	69 (30,9)	
IMC > 30	3 (33,3)	27 (50,0)	74 (46,2)	104 (46,6)	
Anteced. familiar DM1 (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	3 (1,3)	0,620
Anteced. familiar DM2 (%)	6 (66,7)	21 (36,8)	45 (27,1)	72 (31,0)	0,026
Personalidad tipo A (%)	3 (50,0)	9 (21,4)	14 (12,4)	26 (16,1)	0,028
Antecedentes HTA (%)	3 (33,3)	27 (47,4)	97 (58,8)	127 (55,0)	0,154
Pulsos periféricos alterados (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (18,2)	30 (13,0)	< 0,001
Sensibilidad alterada (%)	6 (66,7)	15 (26,3)	68 (41,5)	89 (38,7)	0,026
ROTS alterados (%)	9 (100,0)	15 (26,3)	75 (46,0)	99 (43,2)	< 0,001

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar). En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Tabla XIX: Presencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

	Normoglucémicos (n = 9)	Prediabéticos (n = 57)	Diabéticos (n = 166)	Total (n = 232)	P
Tabaquismo (%)					
No fumador	6 (66,7)	42 (73,7)	102 (61,4)	150 (64,7)	0,070
Ex fumador	3 (33,3)	9 (15,8)	25 (15,1)	37 (15,9)	
Fumador	0 (0,0)	6 (10,5)	39 (23,5)	45 (19,4)	
Paquetes/año¹ (IIC)	-	36 (2-70)	43 (20-60)	43 (20-70)	0,394
Consumo de alcohol (%)	6 (66,7)	21 (36,8)	55 (33,1)	82 (35,3)	0,126
Alcohol (gr/día) (IIC)	40 (30-150)	20 (16-150)	40 (20-100)	40 (20-100)	0,20
Actividad física (%)					
No actividad o sedentario	6 (66,7)	48 (84,2)	132 (84,6)	186 (83,8)	0,335
Esfuerzo o deporte habitual	3 (33,3)	9 (15,8)	24 (15,4)	36 (16,2)	
TAS (mmHg) (de)	117 (19)	143 (25)	145 (20)	143 (22)	< 0,001
TAD (mmHg) (de)	76 (13)	84 (9)	84 (12)	83 (12)	0,145
MAU (mg/día) (%)					
0-30	3 (100,0)	3 (50,0)	19 (73,1)	25 (71,4)	0,571
31-300	0 (0,0)	3 (50,0)	6 (23,1)	9 (25,7)	
> 300	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (2,9)	
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	125 (101-141)	120 (97-132)	156 (131-222)	142 (121-182)	< 0,001
HbA1c (mg/dl) (IIC)	5,0 (4,8-5,3)	5,2 (5,2-5,3)	6,6 (5,7-8,4)	6,2 (5,4-8,1)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl) (de)	195 (15)	229 (37)	234 (45)	231 (43)	0,029
HDL-c (mg/dl) (de)	40 (0)	47 (9)	41 (10)	42 (10)	0,003
LDL-c (mg/dl) (de)	140,8 (0)	145,5 (42,1)	158,5 (43,8)	154,5 (43,2)	0,221
TGC (mg/dl) (IIC)	129 (112-146)	121 (104-145)	150 (110-213)	139 (105-193)	0,011
No HDL-c (mg/dl) (de)	170 (0)	179 (37)	197 (49)	185 (49)	0,064
MAU (mg/día) (IIC)	4 (4-4)	23 (11-35)	15 (11-35)	15 (10-35)	0,023

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TGC: triglicéridos; MAU: microalbuminuria

¹ Para los fumadores

Figura 17. Distribución del IMC por sexos a los 5 años.

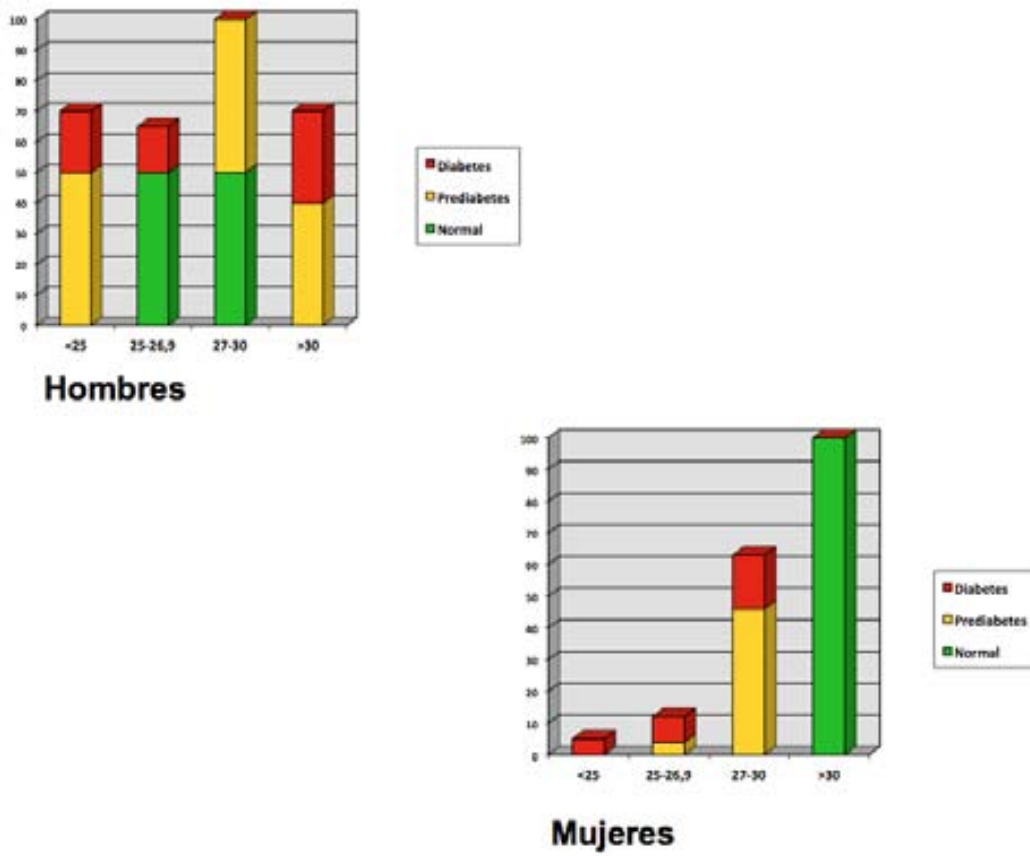
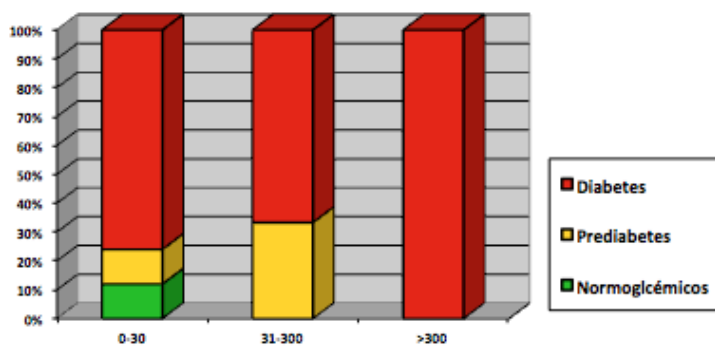


Figura 18- Excreción MAU a los 5 años.



9.4.3 Mediciones glucémicas

Un análisis más detallado de las mediciones glucémicas e insulinémicas a los 5 años del seguimiento se muestra en la **tabla XX**.

Los niveles glucémicos medidos por primera basal, SOG, segunda basal, HbA1c, siguen un patrón ascendente en las cohortes de *normoglucémicos*, *prediabetes* y *diabéticos* con diferencias estadísticamente significativas (**Figura 19**). La insulinemia a los 120' de la SOG es más elevada en el grupo de *normoglucémicos* que en los otros dos, con una nivel medio de 332 mU/l. Por el contrario no hay diferencia en los niveles de insulinemia o en el HOMA-IR, que miden la resistencia a la insulina.

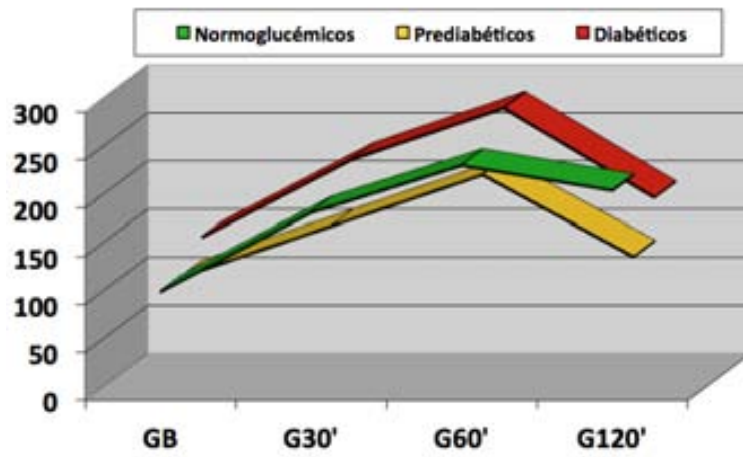
Los niveles de HbA1c se encuentran en niveles de control óptimos, es decir entre 4,5-7%, en los grupos de *normoglucémicos* y *prediabetes*, y en el 59% de los *diabéticos*.

Tabla XX: Medidas glucémicas en los participantes en el estudio en el seguimiento a 5 años

	Normoglucémicos (n = 9)	Pre-diabéticos (n = 57)	DM2 (n = 166)	Total (n = 232)	p
Glucemia basal (mg/dl) (IIC)	125 (101-141)	120 (97-132)	156 (131-222)	142 (121-182)	<0,001
Glucemia basal (mg/dl) (%)					
< 110					<0,001
110-125	3 (33,3)	18 (31,6)	2 (1,2)	23 (9,9)	
126-139	3 (33,3)	18 (31,6)	28 (16,9)	49 (21,1)	
> 139	0 (0,0)	12 (21,0)	21 (12,6)	33 (14,2)	
	3 (33,3)	9 (15,8)	155 (69,3)	127 (54,7)	
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	10,4 (10,4-10,4)	9,9 (8,2-13,9)	9,4 (5,9-25,3)	10,4 (6,7-17,6)	0,960
Insulinemia basal (mU/l) (%)					
< 16					0,101
≥ 16	3 (33,3) 0 (0,0)	15 (83,3) 3 (16,7)	8 (53,3) 7 (46,7)	26 (72,2) 10 (27,8)	
HOMA-IR (IIC)	-	2,8 (1,9-3,2)	3,1 (1,8-7,1)	3,0 (1,9-5,3)	0,192
HOMA-IR					
<3.8	-	15 (83,3)	8(53,3)	23 (69,7)	0,126
≥ 3.8		3 (16,7)	7 (46,7)	10 (30,3)	
2ª glucemia basal (mg/dl) (IIC)	113 (101-125)	112 (100-130)	137 (126-153)	130 (110-140)	<0,001
Glucemia a 30' (mg/dl) (IIC)	195 (160-230)	165 (158-228)	218 (188-242)	189 (164-230)	0,023
Glucemia a 60' (mg/dl) (IIC)	244 (195-294)	218 (197-243)	271 (230-308)	226 (204-271)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (IIC)	218 (212-225)	133 (118-166)	178 (149-242)	160 (133-207)	<0,001
Glucemia a 120' (mg/dl) (%)					
< 140	6 (100,0)	48 (88,9)	41 (59,4)	95 (73,6)	0,001
140-199	0 (0,0)	6 (11,1)	19 (27,5)	25 (19,4)	
> 199	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (13,0)	9 (7,0)	
Insulinemia a 120' (mU/l) (IIC)	332 (332-332)	86 (77-106)	93 (87-207)	93 (86-215)	0,010
HbA1c (IIC)	5,0 (4,8-5,3)	5,2 (5,2-5,3)	6,6 (5,7-8,4)	6,2 (5,4-8,1)	<0,001
HbA1c (%)					
< 4.5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,001
4.5-7	6 (100,0)	21 (100,0)	75 (59,5)	102 (66,7)	
7.1-10	0 (0,0)	0 (0,0)	38 (30,2)	38 (24,8)	
> 10	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (10,3)	13 (8,5)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Figura 19: Mediciones glucémicas basales y durante SOG en la tres cohortes a los 5 años del seguimiento.



9.4.4 Sintomatología y complicaciones

En la **Tabla XXI**, se detalla la sintomatología diabética y sus complicaciones en los grupos del seguimiento. El antecedente de úlceras en los pies activo o pasado, esta presente en un 6,8% entre la cohorte de diabéticos de forma significativa, así como la alteración de la sensibilidad vibratoria en un 32,5% además destaca la presencia de neuropatía sintomática y claudicación intermitente en 66% de los pacientes *normoglucémicos*, así como antecedentes de complicaciones obstétricas, antecedente de cardiopatía isquémica en un 10,5% de esta cohorte de prediabéticos. En el resto de exploraciones evaluadas no se han encontrado diferencias entre las cohortes.

Tabla XXI: Sintomatología de la DM y sus complicaciones en los sujetos de la muestra en el seguimiento a 5 años

	Normoglucémicos (n = 9)	Pre-diabéticos (n = 57)	DM2 (n = 166)	Total (n = 232)	p
Boca séptica (%)	6 (66,7)	21 (36,8)	70 (42,4)	97 (42,0)	0,234
Mareos (%)	3 (33,3)	9 (15,8)	25 (15,1)	37 (15,9)	0,330
Neuropatía sintomática (%)	6 (66,7)	12 (21,0)	49 (29,7)	67 (29,0)	0,020
Disfunción eréctil (%)	3 (50,0)	3 (20,0)	39 (44,3)	45 (41,3)	0,185
Vejiga neurógena (%)	3 (33,3)	3 (5,3)	12 (7,3)	18 (7,8)	0,034
≥ 1 ITUS (2 últimos años) (IIC)	3 (33,3)	12 (21,0)	27 (16,3)	42 (18,1)	0,277
Complicaciones obstétricas (%)	3 (100,0)	18 (46,1)	21 (32,3)	42 (39,2)	0,032
Gastroparesia (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,4)	0,819
Enteropatía (%)	0 (0,0)	6 (10,5)	3 (1,8)	9 (3,9)	0,018
Retinopatía (%)					
No explorada	0 (0,0)	3 (6,2)	7 (5,0)	10 (5,3)	0,261
No RP	6 (100,0)	45 (93,7)	115 (81,6)	166 (85,1)	
RP simple	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (9,9)	14 (7,2)	
RP preproliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	
RP proliferativa	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,8)	4 (2,0)	
Maculopatía (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,3)	8 (3,7)	0,216
Ceguera diabética (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,4)	0,819
Claudicación intermitente (%)	6 (66,7)	3 (5,3)	21 (12,6)	30 (12,9)	< 0,001
Úlceras pies (%)					
No	6 (66,7)	57 (100,0)	155 (93,4)	218 (94,0)	0,006
Antiguas	3 (33,3)	0 (0,0)	9 (5,4)	12 (5,2)	
Activas	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)	2 (0,9)	
Amputaciones (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	3 (1,3)	0,620
CP isquémica ¹ (%)	3 (33,3)	6 (10,5)	8 (5,4)	17 (7,9)	0,016
Vasculopatía cerebral ² (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)	4 (1,8)	0,641
Nefropatía diabética ³ (%)	0 (0,0)	3 (5,3)	6 (3,6)	9 (3,9)	0,465
Neuropatía periférica (%)					
sensib. conservada	3 (33,3)	42 (73,7)	96 (58,5)	141 (61,3)	0,057
sensib. vibratoria alterada	6 (66,7)	15 (26,3)	54 (32,9)	75 (32,6)	
sensib. táctil alterada	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	3 (1,3)	
ambas sensibil. alteradas	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (6,7)	11 (4,8)	

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

¹ Incluye: cardiopatía isquémica confirmada con pruebas complementarias, ángor y IAM hace más de un año.

² Incluye: TIA en el último año o hace más de 1 año y AVC en el último año y hace más de un año.

³ Incluye: creatinina alterada, diálisis y trasplante renal.

9.5. Reclasificación de las cohortes a los 5 años de seguimiento

9.5.1 Reclasificación

Tras 5 años de seguimiento, el 17,1% de los sujetos de la cohorte Normoglucémicos basal ha pasado a tener *prediabetes*, y ninguno a diabetes. En esta cohorte es donde más pérdidas se objetivan.

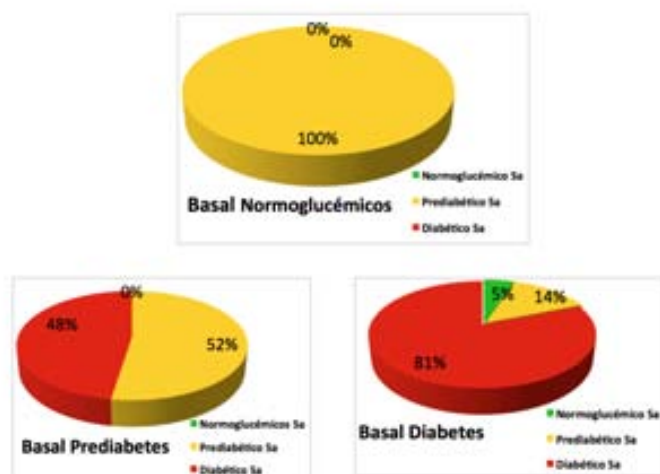
En la cohorte de *prediabetes*, un 25% siguen en su grupo, mientras que un 22,6% pasan a ser diabéticos. El 38,8% de los diabéticos al inicio del estudio siguen en esta cohorte y un 6,6% son prediabéticos. **Tabla XXII y figura 20**

Tabla XXII: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación basal

	Normoglucémicos	Pre-diabéticos	DM2	perdidos	Total
Basal Normoglucémicos	0 (0,0)	12 (17,1)	0 (0,0)	58 (82,9)	70 (100,0)
Basal pre-diabéticos	0 (0,0)	21 (25,0)	19 (22,6)	44 (52,4)	84 (100,0)
Basal DM	9 (2,5)	24 (6,6)	142 (38,8)	191 (52,2)	366 (100,0)
Total	9 (1,7)	57 (11,0)	161 (31,0)	293 (56,3)	520 (100,0)

Se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la fila

Figura 20: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación basal



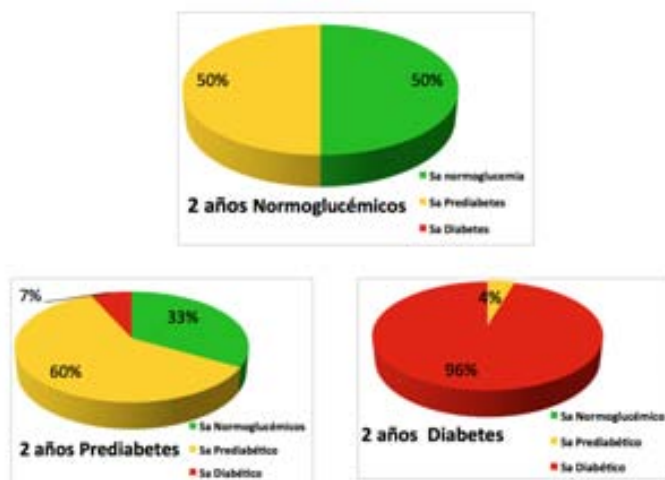
En la **Tabla XXIII** y **figura 21** queda gráficamente representado los cambios de cohorte desde el último corte analizado tomando como inicio la cohorte en la que se encontraban a los 2 años del seguimiento. Así observamos que a los 5 años, el 38,5% de los *normoglicémicos* ahora son prediabéticos, el 44,3% de los prediabéticos siguen en su grupo, y el 11,5% son ahora diabéticos. Un 4,9% de prediabéticos han cambiado de cohorte y ahora están en la de *Normoglicémicos*. Del grupo que a los 2 años era diabético el 58,6% lo siguen siendo, pero un 1,2% son ahora prediabéticos.

Tabla XXIII: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación a los 2 años de seguimiento

	Normoglucémicos	Pre-diabéticos	DM2	perdidos	Total
2 años Normoglucémicos	3 (7,7)	15 (38,5)	0 (0,0)	21 (53,8)	39 (100,0)
2 años pre-diabéticos	3 (4,9)	27 (44,3)	7 (11,5)	24 (39,3)	61 (100,0)
2 años DM	0 (0,0)	3 (1,2)	150 (58,6)	103 (40,2)	256 (100,0)
Perdidos	3 (1,8)	12 (7,3)	4 (2,4)	145 (88,4)	164 (100,0)
Total	9 (1,7)	57 (11,0)	161 (31,0)	293 (56,3)	520 (100,0)

Se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la fila

Figura 21: Reclasificación a los 5 años en función de la clasificación a los 2 años



9.5.2 Factores de cambio. Análisis bivariante

Los factores del análisis bivariante a los 5 años en el grupo normoglucémicos, quedan representados en la **tabla XXIV**. Los factores que influyen en que empeore la glucemia en esta cohorte son la glucemia (141mg/dl), el aumento de la HbA1c (5,2 mg/dl), y el colesterol total (231mg/dl), y por tanto cambian de cohorte de *normoglucemia a prediabetes o diabetes*.

El consumo de fármacos diabetogénicos, la TAS y el colesterol total más elevados son factores que de forma significativa pueden influir en el empeoramiento de estos pacientes y por tanto cambian de cohorte.

Tabla XXIV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS. Análisis bivariante

Factor de riesgo	Mantiene normalidad (n = 3)	Empeora (n = 15)	Total (n = 18)	p
Edad (de)	54 (0)	59 (12)	58 (11)	0,507
Sexo (%)				
Hombre	3 (100,0)	6 (40,0)	9 (50,0)	0,206
Mujer	0 (0,0)	9 (60,0)	9 (50,0)	
Etnia (%)				
Autóctona	3 (100,0)	15 (100,0)	18 (100,0)	-
No autóctona	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	3 (100,0)	3 (20,0)	6 (33,3)	0,025
Tabaquismo (%)				
No Fumador	3 (68,4)	12 (80,0)	15 (83,3)	0,558
Ex fumador	0 (0,0)	3 (20,0)	3 (16,7)	
Fumador	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Consumo alcohol (%)	3 (100,0)	6 (40,0)	9 (50,0)	0,206
Actividad física (%)	0 (0,0)	6 (40,0)	6 (33,3)	0,515
IMC (kg/m²) (de)	27,5 (0)	31,5 (7,5)	30,9 (6,9)	0,374
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	112 (103-131)	141 (141-141)	121 (103-135)	0,007
HbA1c (mg/dl) (IIC)	4,8 (4,8-4,8)	5,2 (5,2-5,3)	5,2 (4,8-5,3)	0,014
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	-	5,8 (5,8-5,8)	5,8 (5,8-5,8)	-
HOMA-IR (IIC)	-	1,2 (1,2-1,2)	1,2 (1,2-1,2)	-
TAS (mmHg) (de)	130 (0)	172 (18)	165 (23)	0,001
TAD (mmHg) (de)	90 (0)	92 (8)	91 (7)	0,743
Colesterol total (mg/dl) (de)	176 (0)	231 (39)	221 (41)	0,033
HDL-c (mg/dl) (de)	-	41 (6)	45 (12)	-
LDL-c (mg/dl) (de)	-	138,9 (52,5)	138,9 (52,5)	-
TGC (mg/dl) (IIC)	112 (112-112)	138 (130-268)	134 (112-268)	0,105
No HDL-c (mg/dl) (de)	-	190 (35)	190 (35)	-
MAU (mg/día) (IIC)	No hay suficientes datos			

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

En la **tabla XXV** se exponen los factores que influyen en el cambio de cohorte a los 5 años en el grupo de *prediabetes* mediante el análisis bivariante. Así se observa una influencia de la mayor edad en el cambio de cohorte. La media de edad de los que se han hecho diabéticos es de 63 años vs 58 años para los individuos que se quedan en el grupo de prediabéticos. Ser hombre también influye ya que el 57,1 % que son ahora diabéticos. También empeoran más los fumadores, y la inactividad física. Las cifras elevadas de TA más elevadas TAS/TAD hacen que empeoren de forma significativamente, $p < 0,001$.

Tabla XXV: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal PREDIABÉTICOS. Análisis bivalente

Factor de riesgo	Mejora (n = 3)	Mantiene pre-diabético (n = 27)	Empeora (n = 7)	Total (n = 37)	p
Edad (de)	39 (0)	58 (11)	63 (9)	58 (12)	0,007
Sexo (%)					
Hombre	3 (100,0)	6 (22,2)	4 (57,1)	13 (35,1)	0,010
Mujer	0 (0,0)	21 (77,8)	3 (24,9)	24 (64,9)	
Etnia (%)					
Autóctona	1 (33,3)	24 (88,9)	7 (100,0)	32 (86,5)	0,051
No autóctona	2 (66,7)	3 (11,1)	0 (0,0)	5 (13,5)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	0 (0,0)	6 (22,2)	0 (0,0)	6 (16,2)	0,440
Tabaquismo (%)					
No fumador	0 (0,0)	18 (66,7)	6 (85,7)	24 (64,9)	0,014
Ex fumador	3 (11,1)	3 (11,1)	1 (14,3)	7 (18,9)	
Fumador	0 (0,0)	6 (22,2)	0 (0,0)	6 (16,2)	
Consumo alcohol (%)	3 (100,0)	9 (33,3)	5 (71,4)	17 (45,9)	0,034
Actividad física (%)	3 (100,0)	3 (11,1)	3 (42,9)	9 (24,3)	0,001
IMC (kg/m²) (de)	26,3 (0)	31,2 (3,9)	30,8 (6,1)	30,8 (4,3)	0,174
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	101 (101-101)	120 (116-128)	117 (111-120)	120 (111-124)	0,129
HbA1c (mg/dl) (IIC)	-	5,2 (5,1-5,2)	5,1 (5,1-5,2)	5,2 (5,1-5,2)	0,673
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	10,4 (10,4-10,4)	9,9 (8,7-14,2)	30,5 (9,4-51,7)	10,4 (9,2-10,5)	0,658
HOMA-IR (IIC)	-	2,9 (2,2-4,3)	8,5 (2,8-14,2)	3,0 (2,5-5,3)	0,265
TAS (mmHg) (de)	92 (0)	135 (17)	144 (15)	133 (21)	< 0,001
TAD (mmHg) (de)	60 (0)	82 (8)	91 (7)	82 (11)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl) (de)	210 (0)	218 (36)	245 (46)	223 (38)	0,209
HDL-c (mg/dl) (de)	40 (0)	48 (9)	46 (8)	47 (8)	0,336
LDL-c (mg/dl) (de)	140,8 (0,0)	144,6 (35,4)	173,2 (38,9)	151,3 (36,0)	0,177
TGC (mg/dl) (IIC)	146 (146-146)	120 (97-142)	110 (110-141)	129 (104-145)	0,110
No HDL-c (mg/dl) (de)	170 (0)	169 (35)	198 (43)	176 (37)	0,190
MAU (mg/día) (IIC)	4 (4-4)	-	-	4 (4-4)	-

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

Los factores que de forma significativa hacen que los diabéticos mejoren sus cifras de glucemia, en la cohorte de diabéticos, son la mayor edad, 75 años, con $p < 0,03$, y el mejor control de los factores de RCV como son colesterol total HDL-c, LDL-c, TGC, y no-HDL-c. No obstante la comparación es difícil de interpretar porque los casos de los que empeoran solo son 3. **Tabla XXVI.**

Tabla XXVI: Factores que influyen en el cambio de cohorte en el seguimiento a 5 años. Cohorte basal DM2. Análisis bivariante

Factor de riesgo	Mantiene DM2 (n = 152)	Mejora (n = 3)	Total (n = 155)	p
Edad (%)	62 (10)	75 (0)	63 (10)	0,034
Sexo (%)				
Hombre	84 (55,3)	0 (0,0)	84 (54,2)	0,094
Mujer	68 (44,7)	3 (100,0)	71 (45,8)	
Etnia (%)				
Autóctona	147 (96,7)	3 (100,0)	150 (96,8)	0,906
No autóctona	5 (3,3)	0 (0,0)	5 (3,2)	
Consumo de fármacos diabetogénicos (%)	23 (16,4)	0 (0,0)	23 (16,1)	0,589
Tabaquismo (%)				
No fumador	90 (59,2)	3 (100,0)	93 (60,0)	0,733
Ex fumador	24 (15,8)	0 (0,0)	24 (15,5)	
Fumador	38 (25,0)	0 (0,0)	34 (24,5)	
Consumo alcohol (%)	50 (32,9)	0 (0,0)	50 (32,3)	0,551
Actividad física (%)	20 (14,1)	0 (0,0)	20 (13,8)	0,639
IMC (kg/m²) (de)	30,2 (5,7)	31,0 (0,0)	30,2 (5,7)	0,825
Glucemia basal (mg/dl) (ICC)	160 (140-232)	142 (142-142)	159 (140-230)	0,179
HbA1c (mg/dl) (IIC)	6,7 (6,0-8,5)	5,6 (5,6-5,6)	6,6 (5,9-8,4)	0,057
Insulinemia basal (mU/l) (IIC)	7,2 (5,9-25,0)	-	7,2 (5,9-25,0)	-
HOMA-IR (IIC)	3,1 (1,8-6,5)	-	3,1 (1,8-6,5)	-
TAS (mmHg) (de)	144 (20)	136 (0)	144 (20)	0,472
TAD (mmHg) (de)	83 (12)	86 (0)	83 (12)	0,694
Colesterol total (mg/dl) (de)	235 (46)	190 (0)	234 (46)	0,048
HDL-c (mg/dl) (de)	40 (10)	57 (0)	40 (10)	0,005
LDL-c (mg/dl) (de)	158,5 (44,3)	114,8 (0,0)	157,2 (44,2)	0,046
TGC (mg/dl) (IIC)	151 (113-216)	91 (91-91)	150 (110-214)	0,026
No HDL-c (mg/dl) (de)	199 (49)	133 (0)	197 (49)	0,022
MAU (mg/día) (IIC)	15 (11-28)	-	15 (11-28)	-

Las variables numéricas se expresan en forma de media (de: desviación estándar) si tienen una distribución Normal y con la mediana (IIC: intervalo intercuartílico) si no tienen una distribución Normal. En las variables cualitativas se muestra el número de casos y entre paréntesis el porcentaje sobre el total de la columna.

9.6. Incidencia de DM2

9.6.1 Análisis de los factores de riesgo de desarrollar diabetes a los 2 años

La incidencia acumulada a los 2 años de seguimiento, en función de los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes, queda representada en la **tabla XXVII**, únicamente el consumo de fármacos diabetogénicos; OR 23,9 (1,8-315,0) IC 95%.

La incidencia acumulada del grupo de prediabéticos muestra que los TGC ≥ 200 mg/dl son el único factor que influye a desarrollar una diabetes a 2 años, con OR 7,6 (1,1-52,0) IC 95%. **Tabla XXVIII**

Tabla XXVII: Incidencia acumulada de prediabetes o diabetes a los 2 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS (n=70).

Factor de riesgo	Nº a riesgo	Nº desarrollan pre-DM2 o DM2	Incidencia acumulada (%)	OR (95 IC)*
Edad				
< 60 años	44	8	18,2	1
≥ 60 años	26	5	19,2	0,4 (0,1-1,8)
Sexo				
Hombre	20	6	30,0	1
Mujer	50	7	14,0	0,3 (0,1-3,0)
Etnia				
Autóctona	68	13	19,1	-
No autóctona	2	0	0,0	
Consumo de fármacos diabéticos				
No	44	3	6,8	1
Sí	14	7	50,0	24,9 (1,8-315,0)
Tabaquismo				
No fumador	47	4	8,5	1
Ex fumador	6	6	100,0	-
Fumador	17	3	17,6	2,6 (0,3-21,0)
Consumo alcohol				
No	48	8	16,7	1
Sí	22	5	22,7	0,3 (0,1-1,8)
Actividad física				
No	50	9	18,0	1
Sí	18	4	22,2	0,4 (0,1-2,3)
IMC				
≤ 30 kg/m ²	24	2	8,3	1
> 30 kg/m ²	45	11	24,4	10,6 (0,8-132,5)
TAS				
< 140 mmHg	45	6	13,3	1
≥ 140 mmHg	22	7	31,8	1,0 (0,2-4,3)
TAD				
< 90 mmHg	51	8	15,7	1
≥ 90 mmHg	16	5	31,2	1,2 (0,2-5,6)
Colesterol total				
< 240 mg/dl	50	12	24,0	1
≥ 240 mg/dl	17	1	5,9	0,1 (0,0-1,9)
HDL-c				
< 40 mg/dl	9	1	11,1	1
≥ 40 mg/dl	54	12	22,2	6,7 (0,4-103,4)
TGC				
< 200 mg/dl	59	13	22,0%	-
≥ 200 mg/dl	8	0	0,0%	

* Odds ratio ajustado por edad y sexo.

Tabla XXVIII: Incidencia de diabetes a los 2 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal PREDIABÉTICOS (n=84).

Factor de riesgo	Nº a riesgo	Nº desarrollan DM2	Incidencia acumulada (%)	OR (95 IC)*
Edad				
< 60 años	40	3	7,5	1
≥ 60 años	44	7	15,9	2,6 (0,5-12,5)
Sexo				
Hombre	29	2	6,9	1
Mujer	55	8	14,5	2,9 (0,5-16,7)
Etnia				
Autóctona	82	10	12,2	-
No autóctona	2	0	0,0	
Consumo de fármacos diabetogénicos				
No	59	7	11,9	1
Sí	16	3	18,7	4,0 (0,6-28,0)
Tabaquismo				
No fumador	64	8	12,5	1
Ex fumador	10	1	10,0	1,9 (0,1-25,8)
Fumador	10	1	10,0	-
Consumo alcohol				
No	59	9	15,2	1
Sí	25	1	4,0	0,4 (0,0-3,8)
Actividad física				
No	67	10	14,9	-
Sí	14	0	0,0	
IMC				
≤ 30 kg/m ²	49	7	14,3	1
> 30 kg/m ²	35	3	8,6	1,1 (0,2-6,2)
TAS				
< 140 mmHg	51	6	11,8	1
≥ 140 mmHg	33	4	12,1	0,7 (0,1-3,5)
TAD				
< 90 mmHg	58	9	15,5	1
≥ 90 mmHg	26	1	3,8	0,1 (0,0-1,3)
Colesterol total				
< 240 mg/dl	33	4	12,1	1
≥ 240 mg/dl	51	6	11,8	0,8 (0,2-3,7)
HDL-c				
< 40 mg/dl	18	5	27,8	1
≥ 40 mg/dl	49	3	6,1	0,0 (0,0-0,4)
TGC				
< 200 mg/dl	62	6	9,7	1
≥ 200 mg/dl	18	4	22,2	7,6 (1,1-52,0)

* Odds ratio ajustado por edad y sexo.

9.6.2 Análisis de los factores de riesgo de desarrollar diabetes a los 2 años

El consumo de fármacos diabetogénicos OR 24,6 (6,25-96,8) IC95% y el colesterol total ≥ 240 mg/dl , OR 4,0 (1,13-14,2) IC 95%, son los dos factores de riesgo que aumentan la incidencia de *prediabetes* o diabetes de la cohorte basal normoglucémicos a los 5 años de seguimiento. **Tabla XXIX**

A los 5 años los factores que influyen en la mayor incidencia de diabetes en la cohorte basal de pre-diabéticos son la edad ≥ 60 años, OR 4,6(1,47-14,7)IC 95%, el colesterol total ≥ 240 mgr/dl OR4,6 (1,3-16,6)IC95%, y TGC ≥ 200 mg/dl OR 3,7 (1,23-11,2) IC95%. **Tabla XXX.**

Tabla XXIX: Incidencia de pre-diabetes o diabetes a los 5 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal NORMOGLUCÉMICOS (n=70).

Factor de riesgo	Nº a riesgo	Nº desarrollan pre-DM2 o DM2	Incidencia acumulada (%)	OR (95 IC)*
Edad				1
< 60 años	44	9	20,4	0,5 (0,12-2,06)
≥ 60 años	26	3	11,5	
Sexo				1
Hombre	20	6	30,0	0,3 (0,10-1,12)
Mujer	50	6	12,0	
Etnia				-
Autóctona	68	12	17,6	
No autóctona	2	0	0,0	
Consumo de fármacos diabetogénicos				1
No	44	3	6,8	
Sí	14	9	64,3	24,6 (6,25-96,8)
Tabaquismo				1
No fumador	47	9	19,1	0,6 (0,15-2,61)
Ex fumador	6	3	50,0	
Fumador	17	0	0,0	
Consumo alcohol				1
No	48	6	12,5	2,6 (0,75-9,17)
Sí	22	6	27,3	
Actividad física				1
No	50	9	18,0	1,1(0,26-4,65)
Sí	18	3	16,7	
IMC				1
≤ 30 kg/m ²	24	3	12,5	1,8 (0,43-7,18)
> 30 kg/m ²	45	9	20,0	
TAS				1
< 140 mmHg	45	6	13,3	2,4 (0,69-8,59)
≥ 140 mmHg	22	6	27,3	
TAD				1
< 90 mmHg	51	9	17,6	1,1 (0,25-4,63)
≥ 90 mmHg	16	3	18,7	
Colesterol total				1
< 240 mg/dl	50	6	12,0	
≥ 240 mg/dl	17	6	35,3	4,0 (1,13-14,2)
HDL-c				1
< 40 mg/dl	9	3	33,3	0,4 (0,09-1,86)
≥ 40 mg/dl	54	9	16,7	
TGC				1
< 200 mg/dl	59	9	15,2	3,38 (0,71-15,6)
≥ 200 mg/dl	8	3	37,5	

* Odds ratio ajustado por edad y sexo.

Tabla XXX: Incidencia de diabetes a los 5 años en función de los principales factores de riesgo. Cohorte basal PREDIABÉTICOS (n=84).

Factor de riesgo	Nº a riesgo	Nº desarrollan DM2	Incidencia acumulada (%)	OR (95 IC)*
Edad				
< 60 años	40	4	10	1
≥ 60 años	44	15	34,1	4,6 (1,47-14,7)
Sexo				
Hombre	29	9	31	1
Mujer	55	10	18,2	0,5 (0,17-1,40)
Etnia				
Autóctona	82	19	23,2	-
No autóctona	2	0	-	-
Consumo de fármacos diabetogénicos				
No	59	14	23,7	1
Sí	16	5	31,3	1,5 (0,43-4,94)
Tabaquismo				
No fumador	64	15	23,4	1
Ex fumador	10	2	20	0,8 (0,16-4,36)
Fumador	10	2	20	
Consumo alcohol				
No	59	17	28,8	1
Sí	25	2	8	0,2 (0,05-0,92)
Actividad física				
No	67	15	22,4	1
Sí	14	4	28,6	0,7 (0,2-2,64)
IMC				
≤ 30 kg/m ²	49	14	28,6	1
> 30 kg/m ²	35	5	14,3	0,4 (0,14-1,28)
TAS				
< 140 mmHg	51	11	21,6	1
≥ 140 mmHg	33	8	24,2	1,2 (0,41-3,31)
TAD				
< 90 mmHg	58	10	17,2	1
≥ 90 mmHg	26	9	34,6	2,5 (0,89-7,23)
Colesterol total				
< 240 mg/dl	33	3	9,1	1
≥ 240 mg/dl	51	16	31,4	4,6 (1,3-16,1)
HDL-c				
< 40 mg/dl	18	5	27,8	1
≥ 40 mg/dl	49	14	28,6	1,0 (0,31-3,50)
TGC				
< 200 mg/dl	62	11	17,7	1
≥ 200 mg/dl	18	8	44,4	3,7 (1,23-11,2)

* Odds ratio ajustado por edad y sexo.

10.Discusión

El objetivo de este estudio es conocer los factores que influyen en el desarrollo o no de la diabetes en nuestros pacientes con factores de riesgo de diabetes, y compararlos con los pacientes que acaban de debutar con diabetes.

Para ello se diseñaron tres cohortes de seguimiento, que creemos, han mostrado algunos aspectos interesantes, de las causas que influyen en la conversión diabética.

La novedad o fortaleza de este estudio radica el ámbito en el que se ha realizado: la atención primaria. Aunque la participación de los profesionales era voluntaria, y la muestra se hizo sobre la población atendida en consultas del centro de salud, no le resta credibilidad a los resultados del estudio. Hemos encontrado pocos estudios similares en nuestro país. Creemos que, con un equipo motivado, y con el único incentivo de conocer en profundidad los problemas de salud de las personas de nuestra comunidad, se pueden hacer estudios de alto valor científico en atención primaria.

Reclasificación de las cohortes:

A los 2 años, se han producido cambios en la composición de las cohortes:

- Cohorte *normoglucémicos*: el 27,1% siguen en la misma; el 17,1% se han convertido en *prediabéticos*, y no ha variado a los 5 años. Solo el 1,4% pasa a la cohorte de *diabéticos*. Entre los *normoglucémicos* que quedan a los 2 años, el 38,5% son *prediabéticos*, a los 5 años, y ninguno diabético.

- Cohorte *prediabéticos*: el 11,9% son *diabéticos* a los 2 años. De los *prediabéticos* que quedaban en esta cohorte, un 11,5% son *diabéticos* a los 5 años.

- Cohorte de *diabéticos*: el 6,6%, se han reclasificado en la cohorte de *prediabetes* a los 5 años, y el 2,5% en la de *normoglucémicos*. Las causas pudieran deberse a una clasificación errónea por glucemia no basal, o diabetes transitorias por diferentes causas.

La *prediabetes* es un estado de alto riesgo para el desarrollo de DM2. Muchos estudios han estudiado el riesgo absoluto y relativo de progresión a diabetes desde estadios prediabéticos como GBA o IT^{198,199}.

Entre un 5 y un 10% de las personas con *prediabetes* desarrollan diabetes cada año y el 70% desarrollarán diabetes a lo largo de su vida²⁰⁰. Los estudios españoles acerca de la incidencia de DM2 en sujetos con *prediabetes* han encontrado cifras más bajas que los realizados en otros países. Esta diferencia puede deberse a que los estudios españoles utilizaron muestras de sujetos de la población general, mientras que muchas de las investigaciones realizadas fuera de España han estudiado sujetos seleccionados de la práctica clínica habitual y, por tanto, es más probable la presencia de individuos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Aunque disponemos de bastantes estudios transversales en nuestro país, carecemos por el momento de otros estudios poblacionales que evalúen la incidencia de DM2 y su asociación a factores de riesgo previos son por el momento escasos. Los datos prospectivos de los que disponíamos eran los del estudio de Lejona²⁰¹, o de Pizarra, y hoy está en marcha estudio PREDAPS, con 1 año de seguimiento.

Tras el estudio de prevalencia efectuado en 1985 por Vázquez et al. se reevaluó 10 años más tarde a la misma población realizando nuevamente SOG con determinación de glucemia basal y 2h que se valoró según criterios OMS 1985. La

incidencia de diabetes fue de 8,2 casos por 1000 habitantes-año. La ITG resultó el predictor independiente más importante de progresión a DM2. (OR 4,17). La edad y el sexo también resultaron predictores significativos ($p < 0,05$).

Cohorte *Normoglucémicos*

A los 2 años, hay factores que de forma significativa han influido en el metabolismo glucídico: el consumo de fármacos diabetogénicos y el consumo de tabaco. De los pacientes que consumían fármacos potencialmente diabetógenos, el 70% han empeorado. Este efecto se mantiene a los 5 años del seguimiento.

Los ex-fumadores habrían empeorado más que los fumadores, aunque el bajo número hace que las diferencias no sea valorables.

Por el contrario, no se ha encontrado relación causal con la edad, ni el sexo de los participantes. A los 2 años, no se ha observado la influencia del grado de obesidad, la actividad física, ni otros factores de RCV como HTA o dislipemia, pero sí a los 5 años, donde TAS elevadas y de colesterol total influye significativamente en que empeore la glucemia.

La glucemia basal, y la HbA1c también es un factor para el cambio, no así la insulinemia ni el índice HOMA-IR que no tendrían influencia en el cambio de cohorte.

La incidencia acumulada de prediabetes o diabetes entre los *normoglucémicos*, a los 2 y 5 años se asoció al consumo de fármacos diabetogénicos OR 24,9, (IC 95%; 1,8-315) y OR 24,6 , (IC 95%, 6,25-96,89).

Además a los 5 años, los niveles de colesterol ≥ 240 mg/dl, harían que hubiera un riesgo de 4 veces de presentar prediabetes o diabetes, OR 4, (IC 95%;1,13-14,2)

Cohorte *prediabetes*

A los 2 años los pacientes, de menor edad haría en estos individuos que mejoraran los niveles de glucemia, y la mayor edad que se quedaran en la misma cohorte o empeoran, pasando a la de diabéticos, efecto que también se ha observado a los 5 años.

El efecto del hábito tabáquico afecta al cambio de cohorte tanto a los 2 como a los 5 años, haciendo que en los no fumadores no cambien de cohorte o bien empeoren.

El hábito enólico tiene un efecto paradójico, ya que a los 2 años, hace que mejore la glucemia, pero a los 5 años, hay personas que empeoran y otros que mejoran. Es posible que influyen las cantidades consumidas.

La mayor actividad física hace que mejore la glucemia durante todo el seguimiento. Paradójicamente una TAS más alta es un factor de “mejoría” y hace cambiar a la cohorte *normoglucémicos*, aunque a los 5 años, empeoran más los que tiene las cifras más elevadas, como era esperable.

En el análisis de la incidencia de diabetes, no se han encontrado factores que a los 2 años impliquen más riesgo, pero si a los 5 años, donde los mayores de ≥ 60 años presentan una incidencia acumulada del 34,1%, con una OR 4,6 (IC 95%; 1,47-14,7) de desarrollar diabetes.

Los niveles elevados de colesterol, hacen que los *prediabéticos* tengan 4,6 veces más riesgo de hacerse diabéticos, con una OR 4,6 (IC 95; 1,3-16,1). Y los niveles más altos de triglicéridos, también aumentan el riesgo, con una OR 3,7 (IC 95%; 1,23-11,2) y una incidencia acumulada del 44,4%.

Cohorte de *diabéticos*

La mayor actividad física es un factor de cambio o mejoría, a 2 años, pero no se ha mantenido a 5 años del seguimiento.

Los niveles de lípidos son factores que de forma significativa se han relacionado con la mejoría de los niveles de glucemia y de la resistencia a insulina, a los 5 años del seguimiento. Los *diabéticos* que han mejorado los niveles de HbA1c también han mejorado colesterol y TG, con perfiles mucho más favorables.

Factores de riesgo

En nuestros resultados, la edad media de los pacientes con *prediabetes* es de 57 \pm 12 años al inicio del estudio, similar a la estudiada por Gregory²⁰² con 57,9 años, que seguía el criterio de GBA establecido por la OMS (glucemia basal entre 110 y 125mg/dl), pero más jóvenes que la encontrada en la cohorte de seguimiento de pacientes con GBA en ámbito catalán²⁰³, con una edad media de 61 \pm 11,8 años o en otro estudio americano con población blanca de USA²⁰⁴.

La edad de los hombres participantes en el estudio a los 2 años no muestra diferencias: 57 años de media entre la cohorte de los *normoglucémicos* y *prediabéticos* y 60 años entre los de la cohorte diabéticos.

Las mujeres muestran diferencias, a favor de la cohorte de *diabéticos*, con una media de edad de 65 años. Además el 75% de las diabéticas presentan edades superiores a la media. Los rangos de edad entre *normoglucémicos* o *prediabéticos* es menor con media, 55 y 59 años, respectivamente.

A los 5 años se observan diferencias de edad en los varones de la cohorte *normoglucémicos*, con edades inferiores en 13 y 14 años respecto a los *prediabéticos* y *diabéticos* (46, 59 y 60 años).

También se observa mayor edad en la cohorte de mujeres con diabetes, respecto a las de *prediabetes*, 66 vs 57 años. Estas diferencias entre los sexos, podrían deberse bien a que las mujeres debutan antes y se mantengan más tiempo en estadios prediabéticos, o que haya un sesgo de selección ya que las mujeres acuden más a la consulta de atención primaria.

Quizás un punto clave en la intervención dirigida a la prevención de DM2 en mujeres en edades más tempranas que en los hombres, ya que esto indica que, la prediabetes permanece durante años sin que se desarrolle la diabetes.

En el estudio di@betes¹⁹ las edades medias de GBA, ITG y la combinación de ambas son de 57.6 ± 12.6 , de 59.7 ± 16.1 60.1 ± 15.9 años respectivamente, similares a las halladas en nuestro estudio. También el Estudio Strong Heart²⁰⁵ la edad media fue inferior, con 55 años. Por otro lado la cohorte *normoglucémicos* es la que presenta una edad más joven con 52 ± 15 años.

Se sabe que la prevalencia de DM2 aumenta con la edad, es mayor en las mujeres a partir de los 70 años y en varones entre 30 y 69 años²⁰⁶. El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos y negros²⁰⁷.

En la cohorte de pacientes con *diabetes* de reciente diagnóstico, se observa una edad media de 62 ± 11 años, difiere, al ser algo menor, a la hallada en algunos estudios de ámbito nacional, y se explica porque se trata de la edad al diagnóstico y los estudios habitualmente se refieren a la media de edad de pacientes con DM2 establecida²⁰⁸⁻²¹⁰.

Por otro lado el 40% de los pacientes de la cohorte de *diabetes* tiene una edad ≥ 65 años, consistente con la literatura española.

Hay un mayor porcentaje de mujeres en las cohortes de *normoglucémicos* y *prediabetes*, pero no en la de *diabetes*, con un 54,6% de hombres.

En el análisis de los casos por grupos de edad, observamos que no hay diferencias en las edades de los hombres entre las 3 cohortes, sin embargo, entre las mujeres de la cohorte *normoglucémicos*, el 50% tienen edades inferiores a 50 años, y entre las *diabéticas*, un 51,2% de los casos tiene una edad superior o igual a 65 años.

De hecho, la edad media de la cohorte de *diabéticos* es diferente en hombres que en mujeres, con 60 ± 10 años en los primeros, y 64 ± 11 años en las mujeres, lo que ya nos está indicando un debut a edades más tempranas en el sexo masculino. Esta diferencia no se observa en la cohorte de *prediabetes* con una edad media igual en ambos sexos.

En el estudio CODE-210¹⁰, una muestra aleatorizada de pacientes españoles procedentes de consultas de atención primaria y especializada con DM2 para evaluar los costes de la enfermedad, sitúa en 67 años la media de edad, y en 10 años, la evolución de la diabetes.

Al evaluar las características clínicas y exploratorias de las cohortes se observa que la analítica de rutina es el método por el que se diagnosticó a la mayoría de la cohorte de *normoglucémicos*, *prediabéticos* y *diabéticos*. Es conocido que la DM2 es una enfermedad indolente, asintomática, y que el método para diagnosticarla es mediante una analítica. De hecho se sabe que desde la aparición hasta el desarrollo de síntomas pasan entre 4 a 7 años^{211,212}. Por tanto en nuestro estudio,

queda asentado como método de diagnóstico el análisis de muestra basal de sangre para la filiación de la patología glucémica.

Por otro lado, no hay ensayos clínicos que evalúen la relación entre consumo de fármacos y riesgo de diabetes en sujetos con prediabetes. Por supuesto, si que hay estudios donde se analiza la remisión de hiperglucemia con fármacos antidiabéticos.

Algunos datos se obtienen por extrapolación de otros estudios y su relación del metabolismo hidrocarbonado. Así se puede encontrar una relación entre ciertos antihipertensivos (análisis *post hoc*), y la aparición de alteraciones glucémicas, por ejemplo en el The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study²¹³, con ramipril, o el DREAM (Diabetes REduccion Assesment with ramipril and Rosiglitazone Medication). Un metanálisis de Gillespies et al²¹⁴. sobre 11 ensayos clínicos, y 66.608 pacientes con IEACA y ARA II muestran una asociación beneficiosa para retrasar o prevenir la enfermedad (*odds ratio*: 0,78 IC 95% 0,73-0,83). No así en otros como en el Losartan Intervention for Endpoint Reduction²¹⁵, donde el atenolol (betabloqueante) frente a ARAII alteraban los niveles glucémicos. En otro ensayo²¹⁶ donde comparaba valsartán (ARAII) frente a amlodipino (calcioantagonista) se obtuvo una *odds ratio* de 0,77 (IC 95% 0,69-0,86) de riesgo de desarrollo de DM2. Otro estudio²¹⁷ comparó el efecto de la clortalidona (diurético) con amlodipino y lisinopril (IECA) durante casi 5 años, sobre los niveles de glucemia basal, concluyó que en sujetos no diabéticos, el diurético provocaba un mayor incremento de la glucemia basal.

Otros fármacos como las estatinas y su relación con el metabolismo hidrocarbonado también han sido objeto de múltiples estudios. En el Heart Protection Study²¹⁸, con pravastatina y riesgo relativo de 1,14 (IC95% 0,99-1,34) y

el Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lowering Arm²¹⁹ con atorvastatina y riesgo relativo de 1,15 (IC95% 0,99-1,44) mostraron cierta relación con la aparición de DM2. Por otro lado, en un metaanálisis²²⁰ se demostró que el uso de estatinas aumentaba los niveles glucémicos de forma que un individuo de cada 1000 tratados se convertía en DM2 al cabo de un año.

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias en cuanto al porcentaje de consumo de fármacos diabetogénicos, que varía del 24% al 20% y 21%, en las tres cohortes, pero sí en el tipo, siendo el diurético el fármaco más consumido entre los *prediabéticos* (68,7%), y es uno de los factores implicados en el riesgo de desarrollar diabetes.

El grado de obesidad y sobrepeso se asocia a un riesgo más elevado de desarrollar DM2 y resistencia a la insulina²²¹. También se ha observado que en condiciones de predisposición genética, puede ocurrir que la célula beta sea disfuncional, lo que conlleva un aumento de la glucemia por no poder secretar la cantidad de insulina requerida^{222,223}. En nuestro estudio se observa una diferencia de IMC a favor de la cohorte de *normoglucémicos*, con una media de 31,8 vs 29,6 kg/m². Este dato se podría explicar por la diferencia en talla a favor de la cohorte de *diabéticos*, lo que implica que a igualdad de peso, haya un menor IMC. Es posible además un sesgo de selección de los pacientes de la cohorte *normoglucémicos*, ya que la obesidad es uno de los factores de riesgo incluidos en la selección de esta cohorte.

Dado que los pacientes incluidos en la cohorte de *diabetes* se les acababa de diagnosticar la diabetes, las diferencias en el grado de obesidad no se explicarían por una intervención de los profesionales sobre los estilos de vida en este grupo, porque las medidas higiénico dietéticas aún no habrían tenido efecto.

En cuanto al grado de obesidad, a los dos años se observa una diferencia entre las cohortes, aunque hay un número elevado de obesos en todos los grupos, llama significativamente la atención que casi el 50% de los que ahora son *prediabéticos* presentan claros signos de obesidad, o sea, un IMC >30 kg/m². Entre los *normoglucémicos* es el 39,5% y entre los *diabéticos* el 44,7%. Sin embargo la media de IMC no difiere entre las cohortes, en torno al 30 kg/m², mostrándose menor entre los *diabéticos*. A los 5 años estas diferencias han desaparecido.

En el estudio Nurses Health Study²²⁴ el IMC elevado fue el factor de riesgo más importante para desarrollar DM2, con un 93 veces mayor en mujeres con IMC ≥ 35 kg/m², respecto a las que tenían IMC < 22 kg/m². Un incremento de peso en 20 kg eleva el riesgo relativo en 12,3 (IC 95%:10,9-13,8), y la pérdida de peso entre 5-10,9 kg, lo redujo en 0,54% (IC 95%:0,40-0,80). En un estudio de seguimiento de 19 años de una cohorte 8.545 adultos de la National Health and Nutrition Examination Survey²²⁵ se mostró un riesgo atribuible de desarrollar DM2 del 27% para incrementos de peso ≥ 5 kg, sin diferencias por edad, sexo o raza.

Es determinante la pérdida de peso para prevenir o retrasar la DM2 y mejorar el control. Estudios como el look AHEAD²²⁶ en pacientes obesos y DM2, tras un seguimiento de 4 años con el objetivo de la pérdida de peso, tras una intervención intensiva, se consiguieron reducciones de 6,5 kg de media, con un mejor control de HbA1c, presión arterial, colesterol-HDL y triglicéridos.

Respecto al tema de los antecedentes familiares, no se han encontrado diferencias significativas de algún tipo de diabetes entre las cohortes. El 30% de los pacientes de la cohorte *diabetes* tenían antecedentes de DM2, riesgo muy similar al de la cohorte *normoglucémicos* (28,6%). Por tanto, no sería un factor determinante en la aparición de diabetes.

La historia familiar de DM2 es uno de los factores de riesgo clásico, no modificable. En la cohorte de *prediabetes* el riesgo encontrado en el estudio no alcanza el 24%. La historia familiar de DM2 confiere un riesgo de 2.4 superior para desarrollar la enfermedad. Además un 15-25% de los parientes de primer grado con DM2 desarrollan ITG o diabetes²²⁷. Si un progenitor tiene DM2 se ha calculado que se tiene un riesgo de 38% de desarrollar la enfermedad, y un 60 % si los dos progenitores son diabéticos²²⁸. Sin embargo, los resultados de diversas investigaciones realizadas en España acerca de la incidencia de DM2 no han mostrado resultados concluyentes. En el estudio de Lejona, que detectó una incidencia de 8 por 1.000 personas-año, la historia familiar de DM2 no alcanzó significación estadística como factor de riesgo. En el estudio de Asturias, la incidencia de DM2 fue significativamente más alta en los individuos con historia familiar de DM2 que en los individuos sin historia familiar (odds ratio: 1,9 [intervalo de confianza (IC) al 95 % 1,00- 3,7]). Por su parte, en el estudio Pizarra, la incidencia de DM2 fue similar en los individuos que tenían historia familiar que en los individuos que no la tenían (odds ratio: 1,06 [IC 95 % 0,6-1,7]). En el estudio de Bruneck²²⁹ se han observado también tasas de incidencia de DM2 similares en función de la presencia o ausencia de antecedentes familiares de DM2. Se ha visto que en los estudios de prevalencia de DM2 realizados en población española existe mayor frecuencia de historia familiar entre los sujetos con *prediabetes*. Por ejemplo, en el estudio de Telde, Canarias, mostró historia familiar de DM2 en el 36 % de los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 45,5 % de los individuos con GBA, en el 35% de aquellos con ITG y en el 50% de los que tenían estas dos alteraciones. También en Canarias, el estudio de Guía mostró historia familiar de DM2 en el 36,7 % de los individuos con metabolismo

hidrocarbonado normal, en el 35,6 % de los individuos con GBA, en el 45,5 % de aquellos que tenían ITG y en el 62,9 % de los sujetos con DM2. Similar resultados se han encontrado en el estudio Di@bet.es, la historia familiar de DM2 se detectó en el 47,1 % de los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucemia, 53,3 % con GBA, en el 45,2 % con ITG y en el 46,8 % de aquellos que tenían ambas alteraciones.

La hipertensión es más frecuente en la cohorte de *diabéticos*, con un 53%, diferencia que podría ser explicada por la mayor edad de este grupo de pacientes 10 años de media global, y 14 años entre las mujeres *normoglucémicos* y *diabéticas*.

Este dato ya ha sido demostrado en otros estudios poblacionales, donde el antecedente de HTA es mayor entre los diabéticos. En el di@betes el 83% de los pacientes diabéticos son hipertensos.

En el estudio Pizarra se observa una prevalencia del 50,4% al inicio del estudio y un 59% HTA al final del mismo, además se detectó como predictor significativo en el desarrollo de alteraciones metabolismo de los hidratos de carbono con un riesgo relativo (IC 95%) de 1,95 (1,53–5,95).

Si observamos las cifras de TAS y TAD en nuestras 3 cohortes, se obtienen medias de TAS significativamente mayores entre los *diabéticos*, 141mmHg, consideradas hipertensión arterial. En las otras dos cohortes, *normoglucémicos* y *prediabéticos*, este dato es significativamente menor con medidas de 133 mmHg y 137 mmHg respectivamente.

Sin embargo, a los 2 y 5 años ha desaparecido la diferencia del antecedente de HTA, pero se mantienen cifras de TAS elevadas a favor de la cohorte de *prediabetes* y *de diabetes*, sobre todo a los 5 años (143 y 145 mmHg

respectivamente).

En cuanto a la TAD no ha sido estadísticamente significativa ni en la etapa inicial del estudio, ni a los 2 y 5 años, manteniéndose en 85 mmHg entre los normoglucémicos, y 84 mmHg entre *prediabéticos* y *diabéticos*. La frecuencia de HTA y prediabetes se ha relacionado en otros estudios, por ejemplo en el de Soriguer et al.¹⁹, en el que se detecta una prevalencia de HTA entre los prediabéticos que varía del 67,8% en GBA, 69,5% en ITG y de ambas alteraciones del 77,2%.

En otros estudios de ámbito nacional, como el de Candela et al.⁷⁹, el 70,6% de los pacientes con DM2 eran HTA, y el 50% de los que tenían ITG. Las cifras de TAS eran muy similares a las de nuestro estudio, TAS de 142mmHg en DM2 y 140 mmHg en ITG.

Señalar que en otros estudios realizados en otros países las cifras tensionales fueron superiores^{230,231}.

La relación entre hiperglucemia y la elevación de la TAS podría estar relacionada con este hallazgo, ya que en la mayoría de los estudios está constatado.

Otro dato de la exploración muestra diferencia entre las cohortes la alteración de los pulsos periféricos, la sensibilidad alterada y los ROTS alterados en la cohorte de *diabetes*. En cuanto a la exploración a los 2 y 5 años, persiste esta diferencia, con pulsos, sensibilidad o ROTS alterados en un porcentaje mayor entre los diabéticos. Todos los *prediabéticos* tienen íntegros los pulsos periféricos, y la sensibilidad está alterada en porcentaje similar que en la cohorte de *normoglucémicos*. Sin embargo los ROTS se encuentran alterados más frecuentemente entre los prediabéticos que los *normoglucémicos* (17,9% vs 36,7%).

Este dato hace pensar que la diabetes pudiera estar presente desde años antes del diagnóstico, y que estos son o podrían ser síntomas “alerta” en pacientes no diagnosticados, aunque en la cohorte de *prediabéticos* no se encuentran alterados. En una revisión publicada²³² se observa que una parte de prediabéticos tienen neuropatía periférica y viceversa, aunque los síntomas serían mas débiles en los prediabéticos que en los DM2, que entre el 25 y el 62% de los pacientes con neuropatía periférica idiopática tienen prediabetes²³³⁻²³⁷ y entre las personas con prediabetes un 11-25% tiene neuropatía periférica y 13-21% dolor neuropático²³⁸⁻²⁴⁰. En este mismo estudio se indica que los mecanismos implicados en la patogénesis de la neuropatía serían la hiperglucemia, anormalidades microvasculares, dislipemia y síndrome metabólico.

Al inicio del estudio, el número de no fumadores es significativamente mayor (76,2%) en los *prediabéticos* respecto a los *diabéticos o normoglucémicos*. Hay más fumadores entre los *normoglucémicos* y diabéticos, con un elevado número de paquetes/ año consumidos, 35 y 40 respectivamente. En un metaanálisis publicado en 2006 se observó que los fumadores tienen un 1,4 más riesgo de presentar DM2²⁴¹. Este riesgo aumenta cuando lo hace el número de cigarrillos consumidos por día o paquetes por año. Otro estudio también ha demostrado que los no fumadores expuestos al humo del tabaco tendrían un riesgo aumentado en comparación a los no expuestos²⁴².

Según Manson et al.²⁴³ un 10% de la incidencia de DM2 puede ser atribuible al tabaquismo.

Las evidencias aun no han demostrado la asociación causal entre tabaquismo y DM2, pero se han observado un aumento de la concentración de glucosa en sangre después de una SOG, y una afectación de la sensibilidad a la insulina

relacionada con el consumo de tabaco. Se ha visto una mayor distribución de la grasa abdominal y una mayor relación de cintura-cadera, relacionado con el tabaquismo, con un impacto sobre la tolerancia a la glucosa²⁴⁴.

Pero, cuando se abandona el hábito tabáquico, se produce un aumento de peso, que se relaciona con el riesgo de DM2. En nuestro estudio los pacientes con *prediabetes* había un elevado porcentaje de ellos que eran ex fumadores. Según lo visto en un estudio de seguimiento²⁴⁵ de 9 años con 10.892 adultos sin DM2, al inicio del mismo, el tabaquismo se asoció a un riesgo esperado de aparición de DM2 mayor entre los fumadores, con un riesgo relativo del 1,4 (IC 95%: 1,2-1,6). Además los que habían dejado de fumar recientemente tenían un riesgo relativo de DM2 del 1,7 (IC 95%:1,2-5) respecto a los que no habían fumado nunca. Pero el riesgo fue disminuyendo con los años transcurridos tras el abandono del hábito tabáquico.

Hay pocos estudios que relacionan el hábito tabáquico y el riesgo de prediabetes. Un estudio coreano²⁴⁶ ha demostrado la aparición de prediabetes con el número de cigarrillos consumidos, *odds ratio* 1,3 (IC 95% 1,1-1, 57), si fumaban ≥ 20 cigarrillos/día. En nuestro estudio hay menos fumadores entre los prediabéticos que en las otras dos cohortes, además de un número de paquetes/años bastante menor que entre los *normoglucémicos* o diabéticos, concordante con la evidencia científica previa de este tema. Sin embargo, es significativo en porcentaje de pacientes fumadores de la cohorte de *diabéticos* al inicio, 26,5%, más del doble que los de la cohorte *prediabetes* y cercana a los *normoglucémicos*. A los 2 y 5 años ya no hay diferencias entre los grupos, aunque sigue habiendo un mayor porcentaje de fumadores entre los diabéticos, no explicado por la edad o el sexo.

Respecto al consumo de alcohol entre las tres cohortes, no se han encontrado diferencias, aunque si que se constata que los *diabéticos*, consumen más que los *prediabéticos* (40 gr/día vs 20 gr/día). En la literatura científica hay estudios que demuestran que un consumo moderado de alcohol se asocia con una disminución del riesgo de DM2 en población general²⁴⁷, como así se remarca en otro metaanálisis²⁴⁸ más relacionado en mujeres o igual que en otro estudio europeo²⁴⁹. Parece que el consumo moderado o bajo de alcohol provoca en las mujeres sanas, con una mayor sensibilidad a la insulina, la reducción de la secreción de insulina basal y la menor concentración plasmática de glucagón en ayunas, mecanismos que sirven para entender la reducción del riesgo de DM2²⁵⁰. No se han realizado muchos estudios para analizar los efectos del alcohol sobre la *prediabetes*. Una ingesta alta de alcohol diaria (210 g) puede aumentar el riesgo de DM2 en varones²⁵¹. Curiosamente en un estudio chino, el consumo de alcohol en mujeres se asoció con menor riesgo de GBA y DM2 (odds ratio 0,41; IC 95% 0,22-0,78), al revés de lo que ocurrió en los varones con un mayor riesgo de GBA y DM2 (odds ratio 1,50; IC 95% 1,04-2,15 y odds ratio 1,36; IC 1,36 1,02-1,82) respectivamente²⁵².

En nuestro estudio, aunque hay mayor consumo de enol entre los *normoglucémicos* y los *diabéticos* (35 y 40 gr/día respectivamente), que en los *prediabéticos* (20 g/día), no se han encontrado diferencias. Y en el análisis de incidencia de los principales factores de riesgo no se ha visto relacionado en ninguna de las cohortes ni a los 2 y 5 años del seguimiento. La diabetes podría prevenirse con hábitos de vida saludables, sobre todo en individuos de con riesgo elevado²⁵³. La OMS²⁵⁴ considera que sedentarismo es un factor de riesgo en relación con la mortalidad mundial, 6% de las muertes

registradas en todo el mundo. También está relacionado con el 27% de casos de DM2 como causa principal. Ya hemos comentado que hay varios estudios en medios diferentes que han demostrado la prevención de la diabetes en individuos predispuestos. Un estilo de vida activo parece prevenir la DM2 en personas predispuestas²⁵⁵. Se recomienda incluir el aumento del ejercicio físico y llevar un estilo de vida menos sedentario²⁵⁶.

En una revisión sistemática que ha analizado las intervenciones no farmacológicas para reducir el riesgo de DM2 en personas con *prediabetes*, en donde la intervención principal fue en exclusiva dieta y ejercicio, la progresión fue menor en el grupo de intervención, en algunos estudios llegaron a reducciones del 50%, con mejores resultados en pacientes con elevada adherencia a los cambios propuestos^{257,258}.

En cuanto al grado de actividad física, no se han encontrado diferencias entre las cohortes al inicio del estudio, aunque sí se observa un mayor número de *normoglucémicos* que realizan algún tipo de actividad o esfuerzo, comparados con los *prediabéticos* o los *diabéticos*. A pesar de que a los 2 años el porcentaje de pacientes de *normoglucémicos* que realizan algún esfuerzo o actividad física es mayor que entre los *prediabéticos* y sobre todo que los *diabéticos*, no se mantiene a los 5 años. El 84% de los *prediabéticos* y *diabéticos* a los 5 años no realizan ningún tipo de actividad física, dato relevante si tenemos en cuenta que uno de los pilares del tratamiento y de la prevención de la DM2. El factor mayor edad de la cohorte *diabetes* podría explicar esta diferencia con un elevado número de personas de personas >65 años, pero no en la de *prediabetes*, ya que son más jóvenes.

Uno de los factores que influyen en el cambio de cohorte es la inactividad física, entre los *normoglucémicos* y los *prediabéticos* a los 5 años del seguimiento, sin embargo, no influye en la incidencia acumulada de diabetes en estas mismas cohortes.

Los valores de la glucemia y HbA1c que se muestran al inicio del estudio son consistentes con la cohorte asignada. Los *normoglucémicos* tienen medias de $89 \pm 81-96$ mg/dl, *prediabetes* $115 \pm 103-120$ mg/dl y *diabetes* $154 \pm 136-223$ mg/dl, con diferencias significativas esperadas entre las 3 cohortes. La HbA1c fue de 4,8%, 5,2% y 6,5%, en las cohortes *normoglucémicos*, *prediabetes* y *diabetes* respectivamente.

La cohorte de *prediabetes* presenta HbA1c en rango de normalidad según los nuevos criterios, aunque con glucemias medias de 115 mg/dl (103-120 mg/dl). Pensamos que el criterio de HbA1c para diagnosticar los estados prediabéticos, HbA1c entre 5,7 y 6,4%, hubiera infradiagnosticado a algunos de nuestros *prediabéticos*.

La prediabetes que precede a la DM2, se caracteriza por hiperglucemia leve, resistencia a la insulina y disminución precoz de la capacidad de secreción de la insulina.

En un estudio realizado sobre población del sur de Europa²⁵⁹ en el que se analizan prevalencia en más de 2000 personas usando la glucemia basal o la HbA1c aplicando los nuevos criterios ADA para diagnosticar las alteraciones del metabolismo se observó que una proporción de los sujetos que eran normoglucémicos fue significativamente más alta usando glucemia basal, que HbA1c (83.5 vs. 65%) ($P < 0.0001$). Comparando GB y HbA1c, esta última detecta más casos de disglucemia (32 vs 14,8%) ($P < 0.0001$) y diabetes (3 vs. 1.7%) ($P <$

0.0001). Concluyen que en nuestro medio, el uso de la HbA1c para el diagnóstico de *prediabetes* y diabetes podría incrementarse y aumentar así la población para prevenir o tratar la diabetes.

La media de inicio en la cohorte *diabéticos* fue de HbA1c 6,5%, significativamente superior a las otras dos, pero que muestra escaso deterioro funcional pancreático al debut de la enfermedad diabética.

A los 2 y 5 años los datos referidos a la glucemia basal, y a las medias de HbA1c se encuentran más alteradas entre los *diabéticos*, como es lógico. Sin embargo, aunque la media de glucemia ha aumentado hasta 164mg/dl a los 5 años, la media de HbA1c prácticamente no ha variado, 6,5 a 6,6%. La cohorte de *prediabéticos* se ha mantenido con HbA1c 5,2%. Nuestro estudio se inició antes de que se instauraran los criterios de HbA1c para el diagnóstico de prediabetes. En la cohorte de *normoglucémicos*, las glucemias están situadas por debajo de 100mg/dl y la HA1c fuera de rango de prediabetes, lo que creemos da consistencia a la glucemia basal como diagnóstica del trastorno.

El grado de insulín-resistencia medido por insulina basal y el índice HOMA-IR es sustancialmente diferente entre las 3 cohortes. Al inicio, no hay diferencias en la insulinemia basal, pero a los 2 años se produce un aumento significativo, llegando a 20UI de media, que no se mantiene a los 5 años en los *diabéticos*. Esto podría ser debido al efecto de los fármacos hipoglucemiantes, y la reserva pancreática de insulina, que no se mantiene o disminuye a los 5 años tras el diagnóstico. Por otro lado, aunque al inicio entre los *prediabéticos* hay un 43% con HOMA-IR $\geq 3,8$, que no se mantiene a los 2 y 5 años. Este índice HOMA-IR, mayor de 3,8 indicaría, con más de un 90% de probabilidades, de tener resistencia a la insulina^{260,261}. Se encuentra elevado en los *diabéticos* en un 51,6% vs 18,2% en los

normoglucémicos, lo que pone de manifiesto la resistencia a la insulina en los pacientes con diabéticos ya en el debut de su enfermedad, pero no en los *prediabéticos*.

Respecto a los lípidos, aunque los niveles óptimos para el paciente con DM2 están bien establecidos, no hay bibliografía en el caso de los pacientes con *prediabetes*. Disponemos de documentos de consenso^{262,263} que nos ayudan al manejo en estos casos.

En nuestros pacientes con *prediabetes* se ha encontrado una elevación del colesterol total y LDL-colesterol significativamente más elevada, al inicio, pero no se mantienen a los 5 años de seguimiento, donde se ponen de manifiesto niveles más elevados entre los *diabéticos*. Los TG son significativamente elevados en los *diabéticos*, tanto a los 2 como a los 5 años, e íntimamente relacionados con el aumento de glucemia basal. Aunque el HDL-colesterol es más elevado en los *normoglucémicos* al inicio, son los pacientes de la cohorte *prediabéticos*, los que los tienen significativamente más elevados a los 5 años. Así los *prediabéticos* presentan un perfil lipídico intermedio entre *normoglucémicos* y *diabéticos*, aunque con mejores niveles protectores de HDL-colesterol.

En cuanto a la función renal, no se han encontrado diferencias en la excreción de proteínas medidas por MAU, entre la cohortes, aunque sí en la creatinina plasmática, mejor conservada entre los *normoglucémicos*, al inicio, con diferencias significativas. Como es conocido es un parámetro relacionado con la edad, y los pacientes de la cohorte de diabetes son más añosos. No está bien establecido la relación de la insuficiencia renal crónica con la *prediabetes*. Un estudio ha relacionado la GBA con un aumento significativo de

ésta respecto a individuos sanos^{264,265}. Algunos autores recomiendan ampliar el cribado de insuficiencia renal crónica en población prediabética²⁶⁶. Además se han analizado los síntomas propios de la diabetes en las tres cohortes para buscar las diferencias entre los pacientes. Al evaluar estos datos, se puede observar que el porcentaje de pacientes a los que se detecta boca séptica es más elevada entre los *diabéticos*, en consonancia con la predisposición que presentan los pacientes con diabetes para desarrollar problemas orales^{267,268}. Por otro lado, en la cohorte *prediabetes* hay un aumento no esperado de infecciones del tracto urinario, que no se consolida a los 2 y 5 años. Un dato relevante en la cohorte de *diabetes* es la presencia de síntomas de neuropatía y disfunción eréctil ya desde el inicio del diagnóstico. De otro lado se vio como la retinopatía, en cualquiera de sus grados, fue significativamente mayor entre los *diabéticos*, que podría considerarse como signo precoz de microangiopatía diabética. Esto no concuerda con la alteraciones de la MAU que en pocos pacientes se encontró alterada. También fue significativo el número de pacientes de la cohorte *diabetes* con claudicación intermitente, signo que demuestra algún grado de macroangiopatía. Los pulsos están significativamente más alterados entre los *diabéticos*.

Otro aspectos evaluados y relacionados con las complicaciones crónicas de la diabetes no han sido diferentes entre las tres cohortes.

En 2010 Lee et al²⁶⁹, publicaron una revisión sistemática y metaanálisis, que evaluó un total de 14 cohortes prospectivas y 760.925 individuos con el objetivo de valorar el riesgo de AVC en individuos con prediabetes. Concluyeron que los prediabéticos presentan un modesto incremento de AVC.

Discusión sobre las causas de cambios de cohortes

Esta tasa de conversión es más alta de la esperable que se sitúa en torno al 10% (es anual). Normalmente las tasas se aplican sobre la alteración inicial de desarrollar diabetes²⁷⁰.

Esta tasas de conversión son diferentes según el lugar de procedencia de los estudios, son máximas en poblaciones de indios Pyma o islas Mauricio²⁷¹ y mínimas en países anglosajones²⁷².

En estudios españoles la tasa de conversión se sitúa entre el 9 y el 19/1000 pero a 6 años.

Las investigaciones longitudinales han mostrado que las personas con ITG o GB tienen aproximadamente 5-10% de riesgo anual de diabetes, que aumenta por un factor de 5-10 en comparación con las personas con tolerancia a la glucemia normal o una glucemia en ayunas normal. Los riesgos parecen ser similares entre las personas con alteración de la glucemia en ayunas aislada (por ej., sin alteración de la tolerancia a la glucosa) y alteración de la tolerancia aislada (sin alteración de la glucemia en ayunas). Sin embargo, en la mayoría de las poblaciones, la proporción de pacientes con ITG tiende a ser mayor que la de pacientes con GBA. Los pacientes con ITG+GBA tienen un riesgo más elevado de diabetes (aproximadamente 10 a 15% por año) que aquellos que solamente tienen una sola anomalía. Si bien ambos estados prediabéticos se asocian con una mortalidad global y cardiovascular más elevada, la ITG tiende a ser un mejor predictor que la alteración de la GBA.

Limitaciones del estudio

Es importante mencionar que el estudio Raval Sud pone de manifiesto la factibilidad de realizar un estudio observacional, con información recogida por médicos de atención primaria durante su práctica clínica habitual. La recogida de información sobre factores de riesgo y otras variables de manera estandarizada de acuerdo al protocolo establecido, las mediciones del examen físico se realizaron con los instrumentos estándar disponibles por cada médico en su consulta. Esto supone la posibilidad de un sesgo de información en la clasificación de algunos pacientes entre las categorías que se establezcan de esas variables. En cualquier caso se trata de un sesgo no diferencial con respecto a la incidencia de los problemas de salud, ya que es improbable que la aparición de diabetes y/o de complicaciones vasculares en cada paciente esté relacionada con los instrumentos utilizados.

La tasa de pérdidas han sido importantes, sobre todo en el grupo de la cohorte de *normoglucémicos*. Una de las explicaciones podría ser debida a que al ser más jóvenes y sanos, realizan menos visitas médicas. Las causas de las pérdidas han sido difíciles de analizar por una cuestión puramente administrativa, ya que para identificar a los pacientes se usó en la hoja recogida de datos el número de historia clínica del paciente como único dato, y éste se reasignó a otro paciente si se trasladaba de domicilio o tras el fallecimiento, resultando imposible la obtención de dicha información. Además es un barrio céntrico con población de paso e inestable. A este hecho se suma que durante los años del estudio se ha elevado enormemente el porcentaje de población inmigrante. En conjunto, ha dificultado el seguimiento de los pacientes.

Perspectiva de futuro

En 2012 se inició el estudio prospectivo de seguimiento de dos cohortes de pacientes *normoglucémicos* y *prediabetes* en el ámbito de la atención primaria de España, denominado PREDAPS, en el que participan nuestro centro, con seguimiento a 10 años, con el objetivo de determinar el riesgo de diabetes y de complicaciones vasculares, así como identificar factores asociados a estos^{273,274}. Los primeros datos de este estudio tras un año de seguimiento, muestran una incidencia de DM2 entre los prediabéticos del 4,1%, 14 veces superior a la cohorte de control²⁷⁵. El seguimiento de estas cohortes permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM en nuestro medio.

11. Conclusiones

1. En las 3 cohortes estudiadas (*normoglucémicos, prediabéticos y pacientes con DM2*) únicamente se detectaron diferencias en las variables clínicas edad y porcentaje de hipertensión. Ambas fueron inferiores en los pacientes *diabéticos* respecto a los otros 2 grupos. La obesidad, aunque muy elevada en los 3 grupos, no se observaron diferencias entre ellos.
2. Los pacientes *prediabéticos* presentan una insulinemia y un HOMA-IR superior a los *normoglucémicos* e igual a los *diabéticos*.
3. El consumo de fármacos diabetogénicos es similar en los 3 grupos de pacientes (2 de cada 3) y especialmente los diuréticos. Su consumo se correlaciona con la evolución a DM2 en los pacientes *normoglucémicos* y *prediabéticos*.
4. No se han detectado diferencias en el porcentaje de pacientes con síntomas típicos de la diabetes entre los *prediabéticos* y los *diabéticos*.
5. Los pacientes *prediabéticos* presentan unas cifras de HbA1c superiores a los pacientes *normoglucémicos*, pero no se sitúan en el rango de diagnóstico de prediabetes actual. Por ello no es útil como criterio diagnóstico de prediabetes.
6. La incidencia de prediabetes entre los *normoglucémicos* es del 17% a los 2 años y del 17% a los 5 años. La incidencia de diabetes entre los *prediabéticos* es del

11,9% a los 2 años y del 22,6% a los 5 años.

7. Únicamente se han detectado factores clínicos relacionados con el empeoramiento de la glucemia en el grupo de pacientes con *prediabetes* y estos han sido:

a) Los no fumadores empeoran su nivel de glucemia respecto a los fumadores no solo a los 2 sino también a los 5 años.

c) Niveles elevados de TAS y TAD empeoran las cifras de glucemia a los 2 y 5 años de seguimiento

b) Por el contrario, el ejercicio físico tiene un efecto favorable a largo plazo, mejorando la glucemia a los 5 años, sin observarse dicho efecto beneficioso a los 2 años.

8. Únicamente se han detectado como factores relacionados con la progresión a DM2 en el grupo de *prediabéticos*, la edad superior a 60 años, y los niveles plasmáticos elevados de colesterol (>240 mg/dl) y de triglicéridos (> 200 mg/dl).

12. Bibliografía

1. Historia de la medicina. Historia de la diabetes. Instituto químico biológico.
http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia02.htm
2. Búsqueda en pubmed el término “diabetes”. 24 de febrero 2014.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=diabetes>
3. IDF Atlas. 6 edición. Versión en pdf.
http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Full_0.pdf
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004 27:1047–1053.
5. Joslin’s Diabetes mellitus. 14 edición. 2007, pág. 526-529
6. Rafael Violante Ortiz, Aguilar Mateo Porres. Diabesidad: un enfoque epidemiológico y preventivo. Medicina Interna de México, 2005, vol. 21, no 5.
7. WDR 1993: Investing in Health. The World Bank. ED. World Bank and Oxford University Press. 1993. ISBN: 978-0-19-520890-0
8. WHO. The World Health Report 1999: Making a Difference. Geneva, Switzerland: WHO; 1999
9. Zimmet P, Lefebvre P. The global NIDDM epidemic: treating the disease and ignoring the symptom. Diabetologia. 1996; 39:1247-1248
10. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J.. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001 Dec 13; 414(6865):782-7.
11. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. Rev Esp Cardiol. 2002; 5:657-70.

12. Mata M, et al. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002;16(6):511-20.
13. C. Crespo, M. Brosa , A. Soria-Juan, A. López-Alba de, N. López-Martínez b, B. Soria. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol*. 2013;29:161-8.
14. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et-al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:377-84.
15. M. Mata Cases, M. Casajuana, D. Mauricio, R. Morros, E. Hermosilla, F. Fina, J. Franch-Nadal y B. Bolívar . El coste de la diabetes tipo 2: resultados de un estudio poblacional en Catalunya. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol*. 2013;29 (Espec Congr):28-124.
16. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997; 20:534-6.
17. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes in the USA in 2002. *Diabetologia* 1999; 42:499-518.
18. Harris M, Flegal K., Cowie C, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):518-24.
19. Ramachandram A, Snehalatha C, Latha F, et al. Rising prevalence of NIDDM in an urban population in India. *Diabetologia*. 1997 Feb;40(2):232-7.

20. Dunstan DW, Zimmet PZ, Weborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002;25: 829-834.
21. T. Drivsholm, H. Ibsen, M. Schroll, M. Davidsen, K. Borch-Johnsen. Increasing prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 60-year-old Danes. *Diabetic Medicine* 2001;18 (2), 126–132.
22. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6^a ed. 2013. Disponible en: www.eatlas.idf.org
23. Schulz LD, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, and Valencia ME. Effects of Traditional and Western Environments on Prevalence of Type 2 Diabetes in Pima Indians in Mexico and the United States. *Diabetes Care* 2006; 29 (8): 1866.
24. Estrategia en diabetes del sistema nacional de salud. Sanidad 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo.
http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidados_paliativos-diabetes/DIABETES/estrategia_diabetes_sistema_nacional_salud.pdf
25. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352-5.
26. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
27. Saely CH, Aczel S, Koch L, et al. Diabetes as a coronary artery disease risk equivalent: before a change of paradigm? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:94–99.

28. Koestler A. The Call Girls. London and Sidney: Pan Books 1976.
29. P. Zimmet. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted?. Journal of Internal Medicine 2000; 247: 30-310.
30. Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM, López Abril J, Naharro F, Puras A. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Aten Primaria 2000;25:166-71.
31. Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga F.J. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). Diabet Med 2003;20:904-908.
32. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, Ruiz de Adana S, Catalá M, Merelo MJ, Aguilar M, Tinahones F, García-Almeida JM, Gómez-Zumaquero JM, Cuesta-Muñoz AL, Ortego J, Freire JM. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in southern Spain. Diab Res Clin Practice 2002;56:213-220.
33. Centers for Disease Control and Prevention: Crude and age-adjusted incidence of diagnosed diabetes per 1000 population aged 18-75 years, United States, 1997-2004. Disponible: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/incidence>.
34. Tseng CH, Tseng CP, Chong CK, Huang TP, Song YM, Chou CW, Lai SM, Tai TY, Cheng JC. Increasing incidence of diagnosed type 2 diabetes in Taiwán: Análisis of data from a national cohort. Diabetologia 2006;49:1755-60.
35. Instituto Nacional de Estadística (INE). Movimientos migratorios. 2010. Disponible en: www.ine.es

36. Kandula NR, Diez-Roux AV, Chan C, Daviglius ML, Jackson SA, et al. Association of acculturation levels and prevalence of diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 2008;31(8):1621-8.
37. Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2003;17:39–58.
38. Bonds DE, Zaccaro DJ, Karter AJ, Selby JV, Saad M, Goff DC. Ethnic and racial difference in diabetes care: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1040–6.
39. Bhopal R, Unwin N, White M, Yallop J, Walker L, Alberti KG, et al. Heterogeneity of coronary heart disease risk factors in India, Pakistani Bangladeshi, and European origin populations: cross sectional study. *BMJ*. 1999;319:215–20.
40. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA*. 2002;287:2519–27.
41. Guize L, Jaffiol C, Gueniot M, et al. Diabetes and socio-economic deprivation. A study in a large French population. *Bull Acad Natl Med*. 2008;192:1707–1723
42. Fitzgerald JT, Gruppen LD, Anderson RM, Funnell MM, Jacobson SJ, Grunberger G. The influence of treatment modality and ethnicity on attitudes in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:313–8.
43. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*. 2008;51:1971–9.
44. Genouth S, Alberti KG, Bennet P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-3167.

45. Standards of Medical Care in Diabetes, 2010. Diabetes Care January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S11-S61.
46. Vijgen SM, Hoogendoorn M, Baan CA, de Wit GA, Limburg W, Feenstra TL. Cost Effectiveness of Preventive Interventions in Type 2 DM: A Systematic Literature Review. Pharmacoeconomics. 2006;24(5):425-41.
47. F.J. Tébar massó, F. Escobar Jiménez. La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica.Ed. Panamericana. Buenos Aires, Madrid. 2009.
48. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. Williams. Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 31.
49. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. Diabetes. 2005;54:3427- 34.
50. Gavin JR III, Alberti KGMM, Davindson MM, et al. Reprot of expert committee on Diagnosis and Classsification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197.
51. WHO Consulation group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus.WHO/NCD/NCS/99. Geneva: Wordl Health organisation, 1999:1-59.
52. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
53. American Diabetes Association (ADA) .Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. Diabetes Care 2010; 33 (Supl 1): S62-9.

54. Ó. Rubio Cabezas y J. Argente. Diabetes mellitus: formas de presentación clínica y diagnóstico diferencial de la hiperglucemia en la infancia y adolescencia *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(5):344.e1-344.e16.
55. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *New England J Med* 2000;342:1835-1837.
56. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009;41:703-7.
57. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:1646-54.
58. Tiberti C, Buzzetti R, Anastasi E, Dotta F, Vasta M, Petrone A, et al. Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a caucasian population: are these type 1b diabetes cases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:8-14.
59. Turner RC, Cull CA, Frighi V et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes: progressive requirements for multiple therapies (UKPDS 49) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-2012.
60. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136:664-672.
61. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents. An emerging problem. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999;284:709-29.

62. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, et al. Increasing Prevalence in type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:904-910.
63. Kaufman FR. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol metab* 2002;158suppl 29: 737-744.
64. Moller AM, Dalgaard LT, Pociot F, Nerup J, Hansen T, Pedersen O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1998; 41:1528-31.
65. Barrio R. Diabetes monogénicas: enfoque diagnóstico y tipos más frecuentes. *Av Diabetol*. 2007; 23(5): 333-340.
66. American Diabetes Association (ADA). Gestacional Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 44-45.
67. Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. Published online 14 January 2014.
68. American Diabetes Association (ADA): report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 1)-4-49 .
69. Martín Zurro A, Cano Pérez, J.F. Atención Primaria de salud. En A Martín Zurro, J.F. Cano Perez, directores. *Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica*. 5a edición: Mosby/Doyma Libros; 2003 .
70. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al, for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.

71. Greene MF, Solomon C.G. Gestational diabetes mellitus. Time to treat. N Engl J Med. 2005;352:2544-6.
72. Rosa Corcoy, Blanca Lumbreras , Jose L. Bartha , Wifredo Ricart Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? Endocrinol Nutr. 2010;57(6):277–280
73. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991–2002.
74. B. Benito-Badorrey. Criterios del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) en el diagnóstico de diabetes gestacional. Rev. Diabetes Práctica, suplemento extraordinario, volumen 6, 2011. http://www.diabetespractica.com/pdf/suplementos/2011suplemento6/08_benito.pdf.
75. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28:1039–57.
76. R. Llanes de Torres, F. Arrieta y G. Mora Navarro. Prediabetes en atención primaria: diagnóstico... ¿y tratamiento? Aten Primaria 2006;37(7):400-6.
77. WHO, International Diabetes Foundation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
78. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care July 2009 vol. 32 no. 7, 1327-1334.
79. Costa B. Consignas para la prevención de la diabetes tipo 2 en atención primaria de salud. El dilema del estado prediabético. Aten Primaria. 2001; 28:193-200.

80. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343-50.
81. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: and analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.
82. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *European Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354:617-621.
83. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al.. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for hyperglucemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108-12.
84. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665-73.
85. The DECODE Study Group .Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
86. Unwin N, Shaw J, Zimmet P et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19: 708-723.

87. M. Mata et al. Abordatge de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Institut Català de la Salut 2010, Guies de Pràctica Clínica nº15. URL disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>.
88. Organización Mundial de la Salud. Informe técnico de la OMS n.º 727. Diabetes Mellitus. Ginebra: OMS; 1985.
89. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997; 20(Supl 1):1183-97.
90. Mata Cases M, Cos Claramunt X, Pujol Ribera E, Bobé Molina I, Centelles Fernández R, Ortiz López R, et-al. ¿Adelantan el diagnóstico de la diabetes tipo 2 los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes?. Aten Primaria. 2001; 28:17-22.
91. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003; 26:3160-7.
92. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2 hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care 1997; 20: 785-91.
93. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract 1992; 17: 111-23.
94. Mooy JM, Gootenhuis PA, De Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter IM, Heine RJ. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin

concentrations measured by two oral glucose tolerance test in general Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetología* 1996; 39: 298-305.

95. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33:S62-9.

96. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, et-al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004;47:1396-402.

97. Kanaya A, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Cauley JA, et-al. A impaired fasting glucose and cardiovascular outcomes in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;142:813-20.

98. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33:S62-9.

99. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.

100. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, A1c-Derived Average Glucose Study Group, et al. Translating the A1c assay into estimated average glucosa values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1473-8.

101. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414 –1431, 1998

102. Instituto Nacional de Estadística. Tendencias demográficas durante el siglo xx en España. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2003.

103. Miguel Ruiz-Ramos, Antonio Escolar-Pujolar, Eduardo Mayoral-Sánchez. Florentino Corral-San Laureano, Isabel Fernández-Fernández. La diabetes mellitus

en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades Gac Sanit. 2006;20:15-24.

104. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in national cohort of th U.S. population, 1997- 1993. Diabetes Care.1998;21:1138-45.

105. O'Sullivan JB, Hahan CM. Mortality related to diabetes mellitus and blood glucose levels in comunity study. Am J Epidemiol.1982;116:678-84.

106. Diabetes Atlas, second edition, International Diabetes Federation, 2003.

107. J.F Ascaso y Grupo de trabajo de Diabetes mellitus y Enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular . Biblioteca de la Sociedad Española de Diabetes. ED. Mayo S.A. Madrid, 2007.

108. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Arch Intern Med. 2005; 165: 1.910-1.916.

109. Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. Med Clin (Barc) 1992; 98:607-11.

110. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA.. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). Med Clin (Barc) 1993;101:609-12.

111. Vila LL, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallescar R. Prevalencia de diabetes en La Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). Endocrinología 1994;41:305-9.

112. Muñiz J, Hervada J, Juane R, López-Rodríguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diab Res Clin Practice* 1995;30:137-42.
113. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LI. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Practice* 1999;43:33-40.
114. Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM, López Abril J, Naharro F, Puras A. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación a otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. *Aten Primaria* 2000;25:166-71.
115. De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P.. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population -comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. *The Guia Study. Diabetic Medicine* 2001;18:235
116. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad M, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Stern MP, Hazuda HP, Haffner SM. Was the historic contribution of Spain to the mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in mexican origin populations ? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study and the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2001;24:2059-64.
117. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Aten Primaria* 2004;34(7):345-52.

118. Masiá R, Sala J, Rohlfes I, Piulats R, Manresa JM y Marrugat J en nombre de los investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: Estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(3):261-4.
119. Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suarez V, Bosch E, Carillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 2005;23(2):148-55.
120. Catalá Bauset M, Girbés Borrás JA, Lluch Verdú I, Catalá Pascual MJ, Bataller A, Ampudia Blasco FJ. Estudio de prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. *Av Diabetol* 2006;22(Supl 1):25–37.
121. Nuñez García D, Pascual de la Pisa B, Martín Jiménez E, Andrada Almeida MA, Fernández Fernández I. Resultados preliminares del estudio de prevalencia de la diabetes tipo 2 en la provincia de Sevilla. *Av Diabetol* 2006;22(Supl 1):38-87.
122. Eschege E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Balkau B: Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 24:1941–1944, 2001.
123. Saul Genuth, Richard Kahn. A Step Backwar or Is it Forward? *Diabetes Care* June 2008 vol. 31 no. 6 1093-1096
124. Ampudia-Blasco FJ. Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:274-9.
125. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balance overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
126. DeFronzo RA. The triumvirate: b-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.

127. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):787-94.
128. Martin BC, Warra JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
129. Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2000;108(Suppl 6a):S2-8.
130. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 1998;19: 491-503.
131. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992;8:287-338.
132. Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-5.
133. Jensen CC, Cnop M, Hull RL, Fujimoto WY, Kahn SE, and the American Diabetes Association GENNID Study Group. Betacell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the U.S. *Diabetes* 2002;51:2170-8.
134. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (Suppl 3):14-23.
135. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999 Jun 2;281(21):2005-12.

136. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–58
137. Pfeifer MA, Halter JB, Porte DJ. Insulin secretion in diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. Volume 70, 3, P. 579-588, 1981
138. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1995;44:173-9.
139. Porte D Jr. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:166-80.
140. Porte D Jr, Kahn SE. Hyperproinsulinemia and amyloid in NIDDM. Clues to etiology of islet beta-cell dysfunction? *Diabetes* 1989;38:1333-6.
141. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:513-8.
142. Zimmet P. The diagnosis of diabetes mellitus. *Med J Aust*. 1986 Jul 21;145(2):88.
143. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Apr 1;145(7):614-9.
144. Diabetes Prevention Program(DPP) Research Group . The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002 Dec; 25(12):2165-71.
145. Zimmet P, Mc Carty DJ, de Courten MP. The global epidemiology of non insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications*. 1997 Mar-Apr;11(2):60-8.

146. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. M. Mata-Cases, P. Roura-Olmeda, M. Berengué-Iglesias, M. Birulés-Pons, X. Mundet-Tuduri, J. Franch-Nadal, B. Benito-Badorrey, J. F. Cano-Pérez, on behalf of the Diabetes Study Group in Primary Health Care (GEDAPS: Grup d'Estudi de la Diabetis a l'Atenció Primària de Salut, Catalanian Society of Family and Community Medicine) You have full text access to this OnlineOpen article International Journal of Clinical Practice. Volume 66, cap. 3, Article first published online: 16 febrero 2012.

147. Ordenación de recursos para la atención sanitaria de las personas con diabetes. Editorial: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría Técnica y de Publicaciones. 1996.

148. Mata Cases, Manel. Programas internos y externos en la atención al diabético. La experiencia de la RedGEDAPS. La mejora asistencial del diabético. La calidad asistencial y los programas de mejora en diabetes. M. Seguí et al. 2009. Ed. Edigrafos, S. A. Monografías de la Sociedad Española de Diabetes. 125-148.

149. Buitrago Ramírez F, Alcaine Soria F, Bullon Fernández B, Vega Monclus E, Vegas Jiménez T, Cabrade Bermúdez J et al. Evaluación de la calidad de la atención a los pacientes con diabetes en tres centros de salud. Atención Primaria. 1990; 7(7): 487-91.

150. Costa B, Boqué N, Olesti M et al. Evaluación multicéntrica de un programa de diabetes en atención primaria de Tarragona. Atención primaria. 1991; 8: 32-8.

151. Laita J, Aragón L, Berraondo C, Díez J, García del Río JA, Rodríguez C et al. Mejora continua de la calidad en el control del diabético tipo 2 en Navarra. Estudio GEDAPSNA 1996. An Sist Sanit Navar. 1999; 22(1): 59-70.

152. González Clemente JM. Diabetes mellitus no dependiente de insulina: asistencia en un área de Barcelona. *Med Clin (Barcelona)*. 1997; 108: 91-7.
153. Segovia Pérez C, Main Pérez A, Corral Cuevas L, González María E, Raquejo Grado MA et al. Control metabólico de la diabetes mellitus en relación a la calidad de las historias clínicas. *Atención Primaria*. 2000; 26(10): 670-6. *J Clin Pract*. 2007; 61:909-15.
154. Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45(7):S23-8.
155. De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudio TranSTAR. *Med Clin (Barcelona)*. 2003; 120(12): 446-50.
156. Benito López P, García Mayor R, Puig Domingo M, Mesa Manteca J, Pallardo Sánchez LF et al. en nombre del grupo investigador MIDIA. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en la Atención Primaria Española. *Rev Clin Esp* 2004;204(1): 18-24.
157. ELIPSE. Efectividad en el control de factores de riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 2 de la provincia de Ciudad Real. *Rev Clin Esp*. 2005; 205:218-22.
158. Coca A, Dalfo A, Esmatjes E, Llisterri JL, Ordóñez J, Gomis R et al. Grupo PREVENCAT. Tratamiento y control del riesgo cardiovascular en España: Estudio PREVENCAT. *Med Clin (Barcelona)*. 2006; 126(6): 201-5.
159. Orozco-Beltrán D, Gil-Guillén VF, Quirce F, Navarro-Pérez J, Pineda M, Gómez de la Cámara A et al. Collaborative Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care. The gap between guidelines and reality in Spain. *Int. J Clin Pract*. 2007; 61: 909-15.

160. McClellan WM, Millman L, Presley R, Couzins J, Flanders WD. Improved diabetes care by primary care physicians: results of a group-randomized evaluation of the Medicare Health Care Quality Improvement Program (HCQIP). *J Clin Epidemiol.* 2003; 56(12): 1210-7.
161. Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Ann Intern Med.* 2006; 144(7): 465-74.
162. Ismail H, Wright J, Rhodes P, Scally A. Quality of care in diabetic patients attending routine primary care clinics compared with those attending GP specialist clinics. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 851-6.
163. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2005;(128):1-11.
164. Lindström J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, et al. Take action to prevent diabetes—the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res.* 2010;42(Suppl. 1):S37-55.
165. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, Alberti KGMM, Knowler WC. Primary prevention of diabetes mellitus. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, editors. *International textbook of diabetes mellitus.* 2nd ed. London: John Wiley & Sons; 1997. p. 1799-827.
166. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. Diet, nutrition and prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr.* 2004;7:147-65.
167. Bernardo Costa, Francesc Barrio, Bonaventura Bolívar, Conxa Castell, y el Grupo DE-PLAN-CAT. Prevención primaria de la diabetes tipo 2 en Cataluña

mediante la intervención sobre el estilo de vida en personas de alto riesgo. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(18):699-704.

168. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2007;334:299.

169. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD005270

170. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*. 1991;34:891-8.

171. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.

172. Saaristo T, Moilanen L, Korpi-Hyövälti E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care: one-year follow-up of the Finnish National Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Diabetes Care*. 2010;33:2146-51.

173. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51:2796-803.

174. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
175. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOPNIDDM. *Lancet* 2002; 15: 2072-2077.
176. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-61.
177. Nathan DM. Navigating the choices for diabetes prevention. *N Engl J Med.* 2010;362:1533-5.
178. Sakane N, Sato J, Tsushita K, Tsujii S, Kotani K, Tsuzaki K, et al. Prevention of type 2 diabetes in a primary healthcare setting: Three-year results of lifestyle intervention in Japanese subjects with impaired glucose tolerance. *BMC Public Health.* 2011;11:40-7.
179. Estrategia NAOS. Invertir la tendencia de la obesidad. Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad. Madrid: Agencia Española de Seguridad Alimentaria. Ministerio de Consumo; 2005.
180. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med.* 2007;356:213–5.
181. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson J, Hemio K. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368:1673-9.

182. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28:2780-6.
183. Orozco LJ, Buchleitner AM, Giménez-Pérez G, Roqué I, Figuls M, Richter B, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD003054.
184. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677-86.
185. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;24:451-63.
186. ADA. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S16-63.
187. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al, para el Writing Group en nombre del IMAGE Study Group. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010;42 Supl 1:S3-36.
188. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, Bolívar B, Basora J, Castell C, Solà-Morales O, Salas-Salvadó J, Lindström J, Tuomilehto J, DE-PLAN-CAT Research Group. 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 May;55(5):1319-28
189. Departament d'estadística de l'ajuntament de Barcelona. Censo 2012. <http://www.bcn.cat/estadistica/castella/dades/guiadt01/pob01/t2.htm>

190. Departament d'estadística de l'ajuntament de Barcelona. Censo 2012.
<http://www.bcn.cat/estadistica/castella/dades/guiadt01/pob01/t18.htm>
191. WHO. Evidence based core recommendations for health care systems in Europe. Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. February, 2001.
192. Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Biblioteca Sede OPS, 2008.
http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_atencion_primaria.pdf
193. Escolar Castellón J. L., Pérez Romero de la Cruz C., Corrales Márquez R.. Actividad física y enfermedad. An. Med. Interna (Madrid) 2003 Ago; 20(8): 43-49.
194. Friedman, M. (1996). Type A Behavior: Its Diagnosis and Treatment. New York, Plenum Press.
195. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hyper-tens 2009; 27:1719–1742.
196. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. Ann Intern Med 1999;130:995-1004.
197. StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP.
198. Beverley Balkau. Screening to diabetes. Diabetes care. 2008; 31: 1084-1085.
199. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: A Simple Tool for Detecting Undiagnosed Diabetes and Prediabetes. Diabetes Care. 2008.

200. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012; 379: 2279–90.
201. 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.
202. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):228-33.
203. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de Cohorte. *Med Clin (Barc)*. 2011 Apr 9;136(9):382-385.
204. Qiuping (Pearl) Zhou, phd and Kyeung Mi Oh, phd Comparison of lifestyle behaviors and related factors between Asian American and white adults with prediabetes. nhs_664 58..66 School of Nursing, George Mason University, Fairfax, Virginia.
205. Hong Wang, Nawar M. Shara, Darren Calhoun, Jason G. Umans, Elisa T. Lee and Barbara V. Howard Incidence rates and predictors of diabetes in those with prediabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes/metabolism research and reviews*. Volume 26, Cap. 5, July 2010, Pages: 378–385.
206. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de práctica clínica en el SNS. OSTEBA N.o 2006/08. Disponible en: www.guiasalud.es/egpc/index.html

207. McCulloch D, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate . Disponible en: <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=diabetes>.
208. Irene Vinagre, Manel Mata-Cases, Eduard Hermosilla, Rosa Morros, Francesc Fina, Magdalena Rosell, Conxa Castell, Josep Franch-Nadal, Bonaventura Bolívar, Didac Mauricio Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). Diabetes Care. April 2012 vol. 35 no. 4, pág. 774-779.
209. Gancedo Martínez, J; Carrera Izquierdo, E; Alconchel Gracia, S; García, Al Delso. Seguimiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en un centro de salud. Semergen. 2006;32:265-72.
210. Benito López, P; García Mayor, R; Puig Domingo, M; Mesa Manteca, J; Pallardo Sánchez, L F; Faure Nogueras, E; Ravella Mateu, R; Artés Ferragud, M; Salvador López, J. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en la Atención Primaria española. Rev Clin Esp. 2004; 204:18-24 01.
211. Harris MI, Klein R, Welborn TA et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 years before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15: 815–819.
212. Joan J. Cabré, Bernardo Costa, Ramon Sagarra, Oriol Solà-Morales, Berta Sunyer, Francesc Barrio, y el Grupo de Investigación DE-PLAN-CAT / PREDICE1. Análisis de Coste-Efectividad de un Programa de Prevención de la Diabetes tipo 2 en la Atención Primaria de Cataluña (Estudio PREDICE). 2012. Butlletí: Vol 31:Iss 1, Artículo 3. <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol31/iss1/3>.
213. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, et al. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001;286:1882-5.

214. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin ii type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2261-6.
215. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al.; for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
216. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544-8 .
217. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006;166:2191-201.
218. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
219. Server PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower- than-average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

220. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
221. Laaksonen MA, Knekt P, Rissanen H, Härkänen T, Virtala E, Marniemi J, et al. The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *Eur J Epidemiol* 2010;25:115-24.
222. Khaodhlar L, Cummings S, Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. *Curr Diab Rep* 2009;9:348-54.
223. Müller MJ, Lagerpusch J, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. *Obes Rev* 2013;13(Suppl 2):6-13.
224. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-6.
225. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997;146:214-22.
226. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four- year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
227. Pierce M, Keen H, Bradley C. Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin dependent diabetes. *Diabet Med* 1995; 12: 6–13.
228. Michael Stumvoll, Barry J Goldstein, Timon W van Haeften Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*, Volume 365, Issue 9467, Pages 1333 - 1346, 9 April 2005

229. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck Study. *Diabetes* 2004;53:1782-9.
230. Blake D, Meigs J, Muller D, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53:2095-100.
231. Pankow J, Kwan D, Duncan B, Schimdt M, Couper DJ, Golden S, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:325-31.
232. Nikolaos Papanas, Aaron I. Vinik & Dan Ziegler. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nature reviews endocrinology* 2011.Vol. 7 Nr. 11
Página: 682 – 690
233. Novella, S. P, Inzucchi, S. E. & Goldstein, J. M. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001, 1229–1231 ().
234. Singleton, J. R., Smith, A. G. & Bromberg, M. B. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 24 2001, 1225–1228.
235. Sumner, C. J., Sheth, S., Griffin, J. W., Cornblath, D. R. y Polydefkis, M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003, 108–111.
236. Smith, A. G., Singleton, J. R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch. Intern. Med.* 2004;164, 1021–1025 .

237. Singleton, J. R., Smith, A. G. & Bromberg, M. B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001, 1448–1453.
238. Hoffman-Snyder, C., Smith, B. E., Ross, M. A., Hernandez, J. & Bosch, E. P. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 2006, 1075–1079.
239. Franklin, G. M., Kahn, L. B., Baxter, J., Marshall, J.A. & Hamman, R.F. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am. J. Epidemiol.* 1990, 131, 633–643.
240. Ziegler, D. et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 31, 2008, 464–469.
241. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
242. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332(7549):1064-9.
243. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM, Hennekens CH. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538-42.
244. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87:801-9.

245. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10-7.
246. Park CH, Ga H, Leem JH, Kwak SM, Kim HC, Choi JH. The effect of smoking status upon occurrence of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in Korean men. *J Prev Med Public Health* 2008;41:249-54.
247. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes Care* 2005;28:719-25.
248. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2123-32.
249. Beulens J, Van der Schouw Y, Bergmann M, Rohrmann S, Schulze MB, Buijsse B, et al. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes in European men and women: influence of beverage type and body size. The EPIC-InterAct study. *J Intern Med* 2012;272:358-70.
250. Bonnet F, Disse E, Laville M, Mari A, Hojlund K, Anderwald CH, et al. Moderate alcohol consumption is associated with improved insulin sensitivity, reduced basal insulin secretion rate and lower fasting glucagon concentration in healthy women. *Diabetologia* 2012;55:3228-37.
251. Cullmann M, Hilding A, Östenson CG. Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population. *Diabet Med* 2011;29:441-52.

252. Liu C, Yu Z, Li H, Wang J, Sun L, Qi Q, et al. Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese. *BMC Public Health* 2010;10:713-22.
253. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:736-44.
254. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud. Ginebra; 2004. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/es/index.html>.
255. Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al., for the Finnish diabetes prevention study group. Physical activity in the prevention of diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158-65.
256. Tudor-Locke C, Schuna JM. Steps to preventing type 2 diabetes: exercise, walk more, or sit less? *Frontiers in endocrinology* 2012;3:142-9
257. Lindström J, Peltonen M, Erikson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284-93.
258. Gillett M, Royle P, Snaith A, Scotland G, Poobalan A, Imamura M, et al. Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012;16:1-236, iii-iv.
259. Bernal-López MR, Santamaría-Fernandez S, López-Carmona D, Tinahones FJ, Mancera-Romero J, Peña-Jiménez D, Jansen-Chaparro S, Baca-Osorio AJ,

Cuesta-Múñoz AL, Serrano-Rios M, Gómez-Huelgas R.HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1319-22.

260. Buccini Graciela S. (1) , Wolfthal D.L Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2008. Vol 45. No. 1

261. Matthews, D. R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A. S. y col. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 Jul;28(7):412-9

262. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Consensus Statement. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.

263. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flack JR; Australian Diabetes Society; Australian Diabetes Educators Association. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *Med J Aust* 2007;186:461-65.

264. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Di Tullio MR, Rundek T, Rodriguez CJ, et al. Usefulness of fasting blood glucose to predict vascular outcomes among individuals without diabetes mellitus (from the Northern Manhattan Study). *Am J Cardiol* 2007;100:1404-9.

265. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER, Saran R, Yee J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673-82.

266. Okada R, Wakai K, Naito M, Morita E, Kawai S, Yin G, et al. Renal hyperfiltration in prediabetes confirmed by fasting plasma glucose and hemoglobin A1c. *Ren Fail* 2012;34:1084-90.
267. Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol*. 2001;6:125–37.
268. Padma Rajan, Mahipal Nera, Aravind Kumar Pavalura, Nagasree Medandrao, and S. Chetan Kumar. Comparison of glycosylated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013 May;10(3):389-93.
269. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
270. Harris MI. Impaired glucose tolerance. Prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 2:9-11.
271. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Bennett PH. Transient impaired glucose tolerance in Pima Indians: is it important? *BMJ*. 1988;297:1438-41.
272. Harris MI. Impaired glucose tolerance. Prevalence and conversion to NIDDM. *Diabet Med*. 1996;13 Suppl 2:9-11.
273. Rosario Serrano, F. Javier García-Soidán, Alicia Díaz-Redondo, Sara Artola, Josep Franch, Javier Díez, Lourdes Carrillo, Patxi Ezkurra, J. Manuel Millaruelo, Mateu Seguí, F. Javier Sangrós, Juan Martínez-Candela, Pedro Muñoz, Albert Goday y Enrique Regidor en nombre del 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* vol.87 no.2 Madrid Mar./Abr. 2013

274. F. Javier García-Soidán, Rosario Serrano, , Alicia Díaz-Redondo, Sara Artola, Josep Franch, Javier Díez, Lourdes Carrillo, Lourdes Carrillo, Patxi Ezkurra, , J. Manuel Millaruelo, Mateu Seguí, F. Javier Sangrós, Juan Martínez-Candela, Pedro Muñoz, Albert Goday y Enrique Regidor en nombre del Grupo de Estudio PREDADS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. Suplemento Extraordinario. Diabetes práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria. Volumen - Número 4 - 2013, ISSN 2014-1378.

275. Carolina Giráldez-García, F. Javier García Soidán, Rosario Serrano Martín, Lourdes Carrillo, Francisco Javier Sangrós González, Josep Franch Nadal, Sara Artola Menéndez, Javier Díez Espino, Patxi Ezkurra Loiola, José Manuel Millaruelo Trillo, Juan Martínez Candela, Mateu Seguí Díaz, Pedro Muñoz, Albert Goday y Enrique Regidor, en nombre del Grupo de Estudio PREDADS. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. Diabetes Práctica. Volumen 05 - Número 01 - 2014

Anexo 1

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS COMPLICACIONES DIABÉTICAS

- **COMPLICACIONES MICROVASCULARES**

RETINOPATIA (1)

Tipos: RP simple

RP preproliferativa

RP proliferativa

Criterios:

(1) Microaneurismas, cambios venosos, hemorragias punteadas, exudados, edema macular, nevasos, hemorragias vítreos, desprendimiento de retina o atrofia del nervio óptico.

NEFROPATIA

Criterios:

Creatinina \geq 2mg/dl

Proteinuria 24 h > 500mg/día o microalbuminuria de >300 mg/dl

Historia clínica de insuficiencia renal (diálisis, trasplante, etc.)

- **COMPLICACIONES MACROVASCULARES**

VASCULOPATIA PERIFÉRICA (1 ó 2)

Criterio:

1. Claudicación vascular, amputaciones vasculares o úlceras vasculares o historia de tratamiento quirúrgico por VP periférica
2. Pulsos pedios ausentes + oscilometría <5mmHg.

VASCULOPATIA CEREBRAL (1)

Criterio: 1. Antecedentes clínicos de cualquier forma de Accidente Cerebrovascular (transitorio, ictus, etc.).

VASCULOPATIA CORONARIA (1 ó 2)

Criterios:

1. Antecedentes clínicos de CP isquémica (ángor, Infarto agudo de miocardio, otros)
2. ECG, gammagrafía

- **OTRAS COMPLICACIONES**

NEUROPATIA PERIFÉRICA (1+2 ó 1+3, ó 3+3 ó 4)

Criterios:

1. Neuropatía sintomática
2. Afectación de la sensibilidad táctil, térmica, dolorosa o vibratoria
3. Reflejos osteotendinosos afectados

4. Diplopia u otras paresias atribuibles a DM

NEUROPATIA VEGETATIVA (1 ó 2 ó 3)

Criterios:

1. Gastroparesia o enteropatía clínica
2. Vejiga neurógena o impotencia sexual
3. Hipotensión ortostática (disminución de la PAS >30 mmHG o de la PAD >5 mmHg)

INFECCIONES (1 ó 2 ó 3)

Criterios

1. Boca séptica
2. Antecedentes de infecciones urinarias
3. Otras infecciones que puedan estar relacionadas con la DM (herpes zóster, neumonías, etc.)

OTRAS (1 ó 2 ó 3 ó 4)

1. Cataratas
2. Glaucoma
3. Dupuytren
4. Complicaciones obstétricas

Anexo 2

DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍA GLUCÉMICA. Hoja de recogida de datos

_____ Datos del paciente _____

1. Fecha de diagnóstico
2. Centro
3. HCAP N°
4. Sexo: (1 Home 2 Dona 3 Transexual hormonado 4 NS/NC)
5. Etnia: 1 Blanco 2 Negro 3 Árabe- magrebí 4 Indostaní 5 Oriental 6 Otros 7 NS/NS
6. Antecedentes familiares (se incluyen padre, hermanos, abuelos, tíos, hijo y nietos)
7. Número de familiares en 2º grado con DM1
8. Número de familiares en 2º grado con DM2

_____ Hábitos _____

9. Tabaquismo: Número de paquetes/día . Años de fumador Paquetes/año
10. Si es Ex-fumador: Años de ex fumador
11. Alcohol: (consumo de gr/día)
(Cerveza mediana 16g; quinto: 10g; vi 10g; coñac, cubalibre, etc., 20g)
12. Actividad física: (1-No actividad 2- Trabajo sedentario 3-Trabajo de esfuerzo o ejercicio habitual 4-NS/NC)
13. Consumo de fármacos diabetogénicos (1- No toma, 2- Diuréticos
3- Estrógenos 4- Betabloqueantes 5- Corticoides 6- Otros 7- NS/NC)
14. Personalidad tipo A (1. Si 2. No)

_____ Datos referentes al momento del diagnóstico _____

15. Motivo del diagnóstico: (1.- Analítica de rutina 2. Sintomatología típica 3. -
Complicaciones agudas 4. -Complicaciones crónicas 5.- Diabetes gestacional. 6.-
Otras (especificar)..... 7.-NS/NC)

16.-Peso (en Kg)

17.- Talla (en cm)

18.-IMC (pes en kg/talla²)

19.- Peso máximo (en cualquier momento excepto gestación)

20.- Año del peso máximo

21.- Existe diagnóstico fiable de HTA? (1-No 2-Si 3-NS/NC)

22.- TAS (después de 5 min sentado) (en mmHg)

23.- TAD (después de 5 min sentado) (en mmHg)

_____ Síntomas adicionales i complicaciones _____

24.- Boca séptica (malas condiciones higiénicas, piorrea, etc.): 1. No 2. Si 3 NS/NC

25.- Inestabilidad al levantarse (después de 5 min. Sentado o en posición
horizontal) 1. No 2. Si 3 NS/NC

26.- Neuropatía sintomática (quemazón, hormigueos, punzadas, etc.) 1. No 2. Si 3
NS/NC

27.- En los hombres: Impotencia (incapacidad de tener/mantener erección
suficiente por penetración) 1. No 2. Si 3 NS/NC

28.- Vejiga neurogénica (dificultad para vaciar la vejiga con dilatación de la misma)
1. No 2. Si 3 NS/NC

- 29.- Número de infecciones urinarias que ha tenido en los últimos dos años
- 30.- En las mujeres que han tenido algún embarazo: Número de complicaciones obstétricas en los últimos dos años (abortos, hijos macrosómicos, diabetes gestacional) 1. No 2. Si 3 NS/NC
- 31.- Claudicación intermitente EEII (clínica típica de dolor que cede al levantarse) 1. No 2. Si 3 NS/NC
32. Gastroparesia (presencia de vómitos de retención) 1. No 2. Si 3 NS/NC
- 33.- Enteropatía (Episodio de 2-3 días de diarrea de predominio nocturno, incontinencia de esfínteres, seguido de períodos de estreñimiento)
- 34.- Retinopatía diabética (1- No explorada 2- No RP 3- RP simple 4- RP preproliferativa 5- RP proliferativa 6- NS/NC)
- 35.- Catarata (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 36.- Maculopatía (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 37.- Ceguera (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 38.- Diplopia (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 39.- Úlceras en los pies (1- No hay antecedentes 2- Úlcera curada 3- Úlcera activa 4- NS/NC)
- 40.- Amputaciones a EEII (1- No 2- amputación inferior tobillo 3- amputación entre tobillo y rodilla 4- amputación superior a rodilla)
- 41.- Cardiopatía isquémica (1- No clínica al ECG sugestiva 2- ECG sugestiva 3- Cardiopatía isquémica confirmada con prueba de esfuerzo u otras 4- Clínica de angina 5- IAM hace más de un año 6- IAM al último año 7- By pass coronario 8- NS/NC
- 42.- Nefropatía (1- No nefropatía 2- Creatinina aumentada cada 3- Diálisis 4- Trasplante renal 5- NS/NC

43.- Vasculopatía cerebral (1- No 2- TIA el último año 3- TIA hace>1 año 4- AVC en el último año 5- AVC hace> 1 año 6-NS/NC)

44.- Vasculopatía periférica (1- Se palpan pulsos pedios 2- Pedios ausentes 3- By pass en el último año 4- By pass hace>1 año 5 NS/NC)

45.- Oscilometría en la EEII derecha (máxima oscilación)

46.- Oscilometría en la EEII izquierda (máxima oscilación)

47.- Neuropatía periférica (1- sensibilidad conservada 2- sensibilidad vibratoria alterada 3- Sensibilidad con la aguja alterada 4- Las dos sensibilidades alteradas 5- NS/NC)

48.- ROTS rotulianos y aquíleos (1- Normales 2- Alterados (especificar) 3 NS/NC)

Analítica

49.- Glucemia basal (promedio de los 3 últimos valores)

Test de tolerancia oral a la glucosa (si se ha practicado)

50.- Glucemia basal

51.- Insulinemia basal

52.- Glucemia a los 30 minutos

53.- Glucemia a los 60 minutos

54.- Glucemia a los 120 minutos

55.- Insulinemia a los 120 minutos

56.- Hemoglobina glucosilada (%) (promedio de los 3 últimos valores)

57.- Creatinina (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)

58.- Colesterol total (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)

59.- HDL-Colesterol (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)

60.- Triglicéridos (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)

61.- Proteinuria de 24 horas (en mg) (último valor): microalbuminuria (en mg/l)

62.- Laboratorio (orina 24h)

63.- En tira reactiva

64.- Leucocitos en el sedimento (<1-5 leucos/campo) (1. No 2. Si 3. NS/NC)

_____Otros_____

65.- Se trata de un sujeto con 1. Normal 2. Hiperglucemia SOG 3. Hiperglucemia SOG. Alterada 4. Diabetes 5. NS/NC

66.-Si es diabético Tipo: 1. DM tipo 1 2. DM tipo 2 3. Diabetes gestacional 4. DM secundaria 5. NS/NC

67.- Si es diabético Objetivo del control 1 Muy bueno 2. Aceptable 3 Regular 4 Malo

Anexo 3

DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIA GLUCÉMICA.HOJA DE SEGUIMIENTO A LOS

----- AÑOS

1.- Fecha del seguimiento:

2.- Quién controla al enfermo: 1. ABS 2. Endocrinólogo 3. Hospital 4-Otros servicios 5- NS/NC

_____ Datos del paciente _____

3.- HCAP N°-----

_____ Hábitos _____

4.- Tabaquismo: Número de paquetes/día . Años de fumador Paquetes/año

5.- Si es Ex-fumador: Años de ex fumador

6.- Alcohol: (consumo de gr/día)

(Cerveza mediana16g; quinto: 10g; vi 10g; coñac, cubalibre, etc., 20g)

7.- Actividad física: (1-No actividad 2- Trabajo sedentario 3-Trabajo de esfuerzo o ejercicio habitual 4-NS/NC)

8.- Consumo de fármacos diabetogénicos (1- No toma, 2- Diuréticos

3- Estrógenos 4- Betabloqueantes 5- Corticoides 6- Otros 7- NS/NC)

Datos actuales

- 9.- Peso (en Kg)
- 10.- IMC (pes en kg/talla en m²)
- 11.- Existe diagnóstico fiable de HTA? (1-No 2-Si 3-NS/NC)
- 12.- TAS (después de 5 min sentado) (en mmHg)
- 13.- TAD (después de 5 min sentado) (en mmHg)

Síntomas adicionales i complicaciones

- 14.- Número de ingresos hospitalarios en los últimos 2 años por causa de la diabetes
- 15.- Número-promedio de hipoglucemias (1- Ninguna 2- <una/mes 3- una/mes 4- >una/mes 5- una/semana 5- >una/semana 7- NS/NC)
- 16.- Boca séptica (malas condiciones higiénicas, piorrea...)
- 17.- Inestabilidad al levantarse (después de 5 min. Sentado o en posición horizontal)
- 18.- Neuropatía sintomática (quemazón, hormigueos, punzadas, etc.)
- 19.- En los hombres: Impotencia (incapacidad de tener/mantener erección suficiente por penetración)
- 20.- Vejiga neurogénica
- 21.- Número de infecciones urinarias que ha tenido en los últimos dos años
- 22.- En las mujeres que han tenido algún embarazo:
Número de complicaciones obstétricas en los últimos dos años(abortos, hijos macrosómicos, diabetes gestacional)

- 23.- Claudicación intermitente EEII (clínica típica de dolor que cede al levantarse)
- 24.- Gastroparesia (presencia de vómitos de retención)
- 25.- Enteropatía (Episodio de 2-3 días de diarrea de predominio nocturno, incontinencia de esfínteres, seguido de períodos de estreñimiento)
- 26.- Retinopatía diabética (1- No explorada 2- No RP 3- RP simple 4- RP preproliferativa 5- RP proliferativa 6- NS/NC)
- 27.- Catarata (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 28.- Maculopatía (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 29.- Ceguera(1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 30.- Diplopia (1- No 2- Unilateral 3- Bilateral 4- NS/NC)
- 31.- Úlceras en los pies (1- No hay antecedentes 2- Úlcera curada 3- Úlcera activa 4- NS/NC)
- 32.- Amputaciones a EEII (1- No 2- amputado. inferior tobillo 3- amput. entre tobillo y rodilla 4- amput. superior a rodilla)
- 33.- Cardiopatía isquémica (1- No clínica al ECG sugestiva 2- ECG sugestiva 3- Cardiopatía isquémica confirmada con prueba de esfuerzo u otras 4- Clínica de angina 5- IAM hace más de un año 6- IAM al último año 7- By pass coronario 8- NS/NC)
- 34.- Nefropatía (1- No nefropatía 2- Creatinina aumentada cada 3- Diálisis 4- Trasplante renal 5- NS/NC)
- 35.- Vasculopatía cerebral (1- No 2- TIA el último año 3- TIA hace>1 año 4- AVC en el último año 5- AVC hace> 1 año 6-NS/NC)
- 36.- Vasculopatía periférica (1- Se palpan pulsos pedios 2- Pedios ausentes 3- By pass en el último año4- By pass hace>1 año 5 NS/NC)
- 37.- Oscilometría en la EEII derecha (máxima oscilación)

- 38.- Oscilometría en la EEl izquierda (máxima oscilación)
- 39.- Neuropatía periférica (1- sensibilidad conservada 2- sensibilidad vibratoria alterada 3- Sensibilidad con la aguja alterada 4- Las dos sensibilidades alteradas 5- NS/NC)
- 40.- ROTS rotulianos y aquíleos (1- Normales 2- Alterados (especificar) 3 NS/NC)

Analítica

- 41.- Glucemia basal (promedio de los 3 últimos valores)
- Test de tolerancia oral a la glucosa (si se ha practicado)
- 42.- Glucemia basal
- 43.- Insulinemia basal
- 44.- Glucemia a los 30 minutos
- 45.- Glucemia a los 60 minutos
- 46.- Glucemia a los 120 minutos
- 47.- Insulinemia a los 120 minutos
- 48.- Hemoglobina glucosilada (%) (promedio de los 3 últimos valores)
- 49.- Creatinina (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)
- 50.- Colesterol total (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)
- 51.- HDL-Colesterol (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)
- 52.- Triglicéridos (mg/dl) (promedio de los 3 últimos valores)
- 53.- Proteinuria de 24 horas (en mg) (último valor) microalbuminuria
- 54.- Laboratorio (orina 24h)
- 55.- Tira reactiva
- 56.- Urinocultivo (1- negativo 2- E.Coli 3- Proteus 4- Klebsiella 5- Otros 7- NS/NC)

_____Otros_____

57.- Se trata de un sujeto : 1-Normal 2- Hiperglucemia por SOG normal 3- Hiperglucemia por SOG alterada 4- Diabetes mellitus 5- NS/NC)

58.- Tratamiento realizado para la hipoglucemia (1- Ninguna 2- Dieta sola 3- Hipoglucemiantes orales (H.O) 4- Insulina 5- H.O +insulina 6- Otros7- NS/NC)

59.- Si es diabético. Autocontrol

(1- No 2- Esporádico 3- Habitual en sangre 4- NS/NC)

_____Observaciones_____