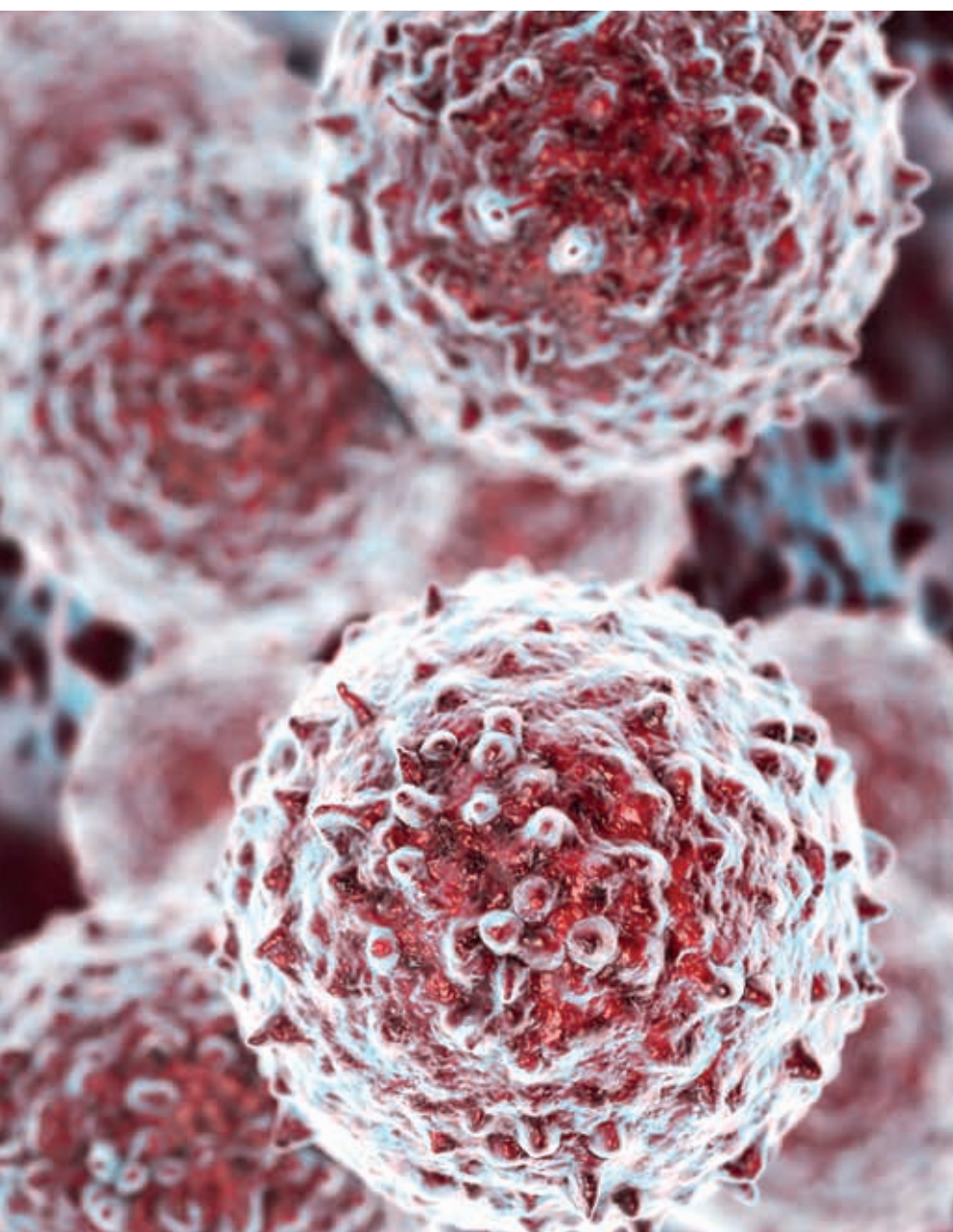


Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Volumen 08 - Número 02 - 2017
Periodicidad trimestral



01 Editorial. ¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos

Juan José Gorgojo Martínez

Página 50

02 Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017

Sara Artola Menéndez

Página 57

03 La transición del adolescente con diabetes a la unidad de adultos

Raquel Barrio Castellanos

Página 62

04 Una paciente que valora su perfil ambulatorio de glucosa

Francisco Javier García Soidán

Página 67

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

Carolina Giráldez-García, María del Carmen Gómez, Dulce Suárez, Lucio Gabriel Sánchez, Teresa Mur, Ramón Pujol, Dimas Igual, Fernando Malo, Mercedes Ibáñez, María Teresa Marín, Pilar Buil, Ana Casorrán, Rosario Serrano, Francisco Javier García-Soidán, Enrique Regidor; en nombre del Grupo de Estudio PREDADS

Página 71



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



Director:
Pedro Muñoz Cacho

Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal
Juan Martínez Candela

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

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

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Health Care Agency
Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

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

© Copyright 2017: De los autores.

© Copyright de la edición 2017: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

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

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, en la fotografía de la portada se muestran células madre. La sustitución de células B-pancreáticas no funcionales por células madre capaces de producir insulina sigue constituyendo un gran desafío para la medicina. Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

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

SUMARIO:

EDITORIAL

- ¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos** 50
Juan José Gorgojo Martínez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017** 57
Sara Artola Menéndez

HABILIDADES PRÁCTICAS

- La transición del adolescente con diabetes a la unidad de adultos** 62
Raquel Barrio Castellanos

CASO CLÍNICO

- Una paciente que valora su perfil ambulatorio de glucosa** 67
Francisco Javier García Soidán

ESPECIALES

- Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del cuarto año de seguimiento** 71
Carolina Giráldez-García, María del Carmen Gómez, Dulce Suárez, Lucio Gabriel Sánchez, Teresa Mur, Ramón Pujol, Dimas Igual, Fernando Malo, Mercedes Ibáñez, María Teresa Marín, Pilar Buil, Ana Casorrán, Rosario Serrano, Francisco Javier García-Soidán, Enrique Regidor; en nombre del Grupo de Estudio PREDADS

¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos

Juan José Gorgojo Martínez

Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

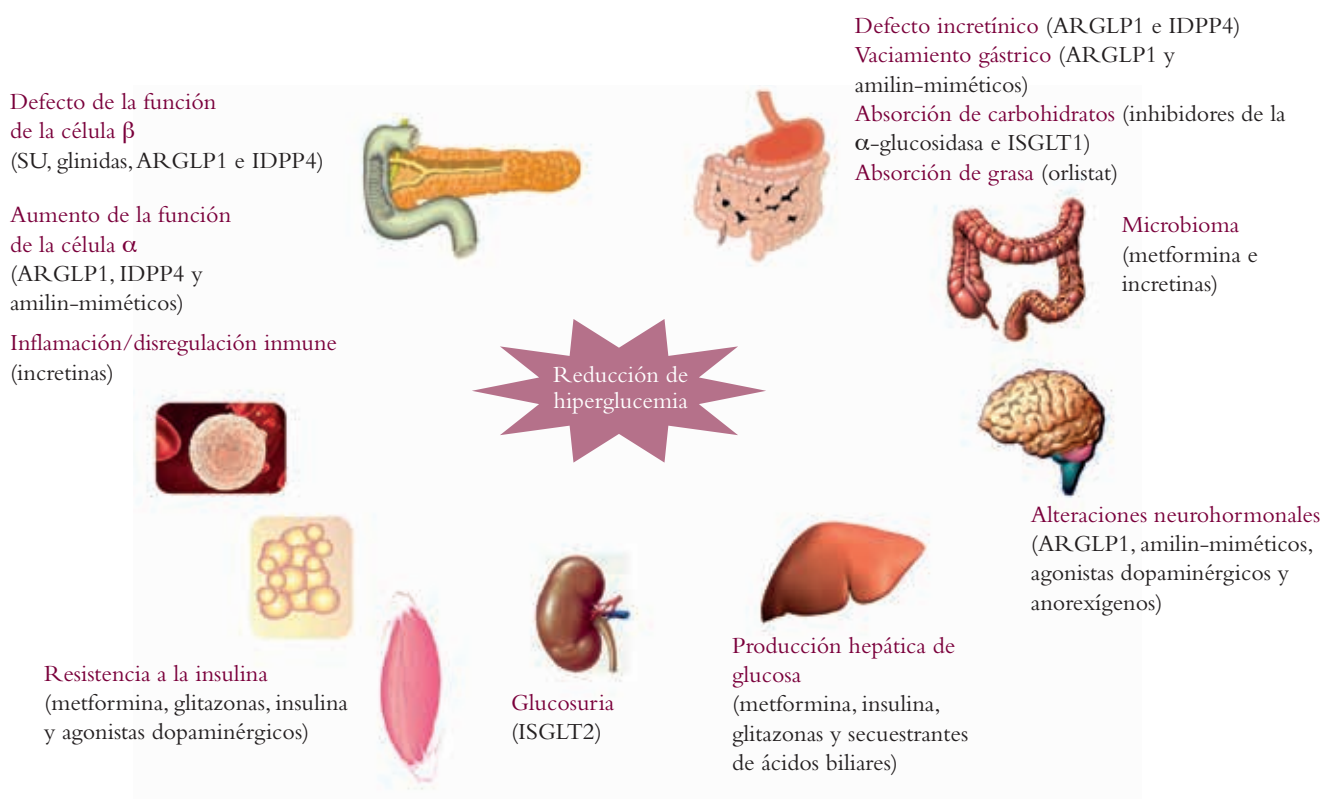
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad multifactorial compleja y heterogénea en la que factores genéticos y epigenéticos interactúan con un ambiente tóxico que promueve el desarrollo de obesidad y resistencia insulínica¹. Aunque la clasificación tradicional en DM tipo 1 y tipo 2 ha demostrado ser útil en la diferenciación de distintos mecanismos fisiopatológicos con claras implicaciones terapéuticas, sigue siendo insuficiente para explicar la gran variedad de manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Por ejemplo, no comprendemos completamente por qué algunos pacientes progresan rápidamente a complicaciones micro o macrovasculares o requieren una rápida intensificación del tratamiento farmacológico, y no podemos predecir la tasa de fallo de las células β , el grado de pérdida de peso necesario para normalizar la glucemia o el tipo de medicamento más adecuado para un paciente determinado². Schwartz et al., basándose en el conocido esquema patogénico de De Fronzo denominado «octeto ominoso», han abogado recientemente por una reclasificación de la DM (tanto tipo 1 como 2) basada en 11 vías patogénicas de la hiperglucemia, muchas de las cuales contribuyen a la disfunción de la célula β , denominador común final de todos los tipos de DM^{3,4}. Estas vías son la reducción del efecto incretina; el defecto de las células α y β pancreáticas; la resistencia insulínica en el hígado, el músculo y el tejido adiposo; la alteración de la regulación del metabolismo de la glucosa mediada por el sistema nervioso central; las alteraciones de la microbiota intestinal; las alteraciones inmunológicas y la inflamación; la alteración en el vaciamiento gástrico o absorción intestinal de glucosa por deficiencia de amilina y el incremento de la reabsorción renal de glucosa (figura 1).

Esta multicausalidad en la patogénesis de la DM tiene importantes implicaciones terapéuticas. El paradigma de tratamiento ideal de la DM sería aquel que emplee el menor número de fármacos posible para cubrir el mayor número de mecanismos patogénicos de hiperglucemia en un paciente determinado. Dichos tratamientos deberían iniciarse precozmente en la historia natural de la DM, con objeto de

prevenir un deterioro progresivo de la célula β , y tendrían que favorecer la pérdida ponderal o evitar el aumento de peso sin incrementar el riesgo de hipoglucemias. Además, idealmente deberían tener un efecto beneficioso (o al menos neutro) sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial o el perfil lipídico y sobre la propia morbimortalidad cardiovascular y el riesgo de cáncer. Sin embargo, ningún fármaco antidiabético en el momento actual cubre la mayoría de los defectos fisiopatológicos de la DM ni es un modificador de la historia natural de la enfermedad, por lo que se precisan en casi todos los pacientes terapias en combinación para mantener un buen control glucémico a largo plazo⁵. El número de fármacos antidiabéticos disponibles ha aumentado notablemente durante las últimas dos décadas, pero la evidencia de los ensayos para su uso óptimo, especialmente en casos de doble o triple combinación, es limitada y resulta poco probable que alguna vez sea completa. Por ello, el porcentaje de pacientes que muestran una respuesta clínica suficiente a cualquiera de estos fármacos varía ampliamente. La falta de adherencia a los regímenes de tratamiento puede llegar hasta el 50 % en pacientes con enfermedades crónicas como la DM, y los efectos secundarios son otra causa de mala respuesta al tratamiento o de suspensión de este⁶.

En el momento actual están comercializadas en el mundo 12 clases de terapias antidiabéticas (figura 1)³ y se espera que este número siga creciendo en los próximos años (tabla 1)⁷. Además, disponemos de varios fármacos para la obesidad (orlistat, bupropión/naltrexona, topiramato/fentermina, lorcaserina, etc.) que tienen un efecto favorable sobre el control glucémico del paciente con DM con sobrepeso u obesidad. En una excelente revisión, Bailey et al.⁷ repasan las perspectivas futuras en el tratamiento farmacológico de la DM. Los compuestos que actúan en la célula β actualmente bajo investigación incluyen las moléculas pequeñas liberadoras de insulina, activadores de glucocinasa hepática, agonistas de receptores de ácidos grasos (G-protein-coupled receptor 40 [GPR40] y G-protein-coupled receptor 119 [GPR119])

Figura 1. Alteraciones fisiopatológicas conocidas en la diabetes (en rojo) y mecanismo de acción de los fármacos antidiabéticos (en negro). Modificado de Schwartz et al.³



ARGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT1: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas.

e imeglimina. Los avances en las terapias basadas en incretinas incluyen una bomba osmótica implantable en miniatura (ITCA650) para administración continua de exenatida durante 6-12 meses, la administración oral de semaglutida, comprimidos de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 semanales y moléculas pequeñas no peptídicas que activan los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1). Se están desarrollando nuevas formas de liberación de insulina e insulinas inteligentes capaces de actuar en función del nivel de glucemia. Las moléculas híbridas que combinan las propiedades de incretinas y otros péptidos se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, aunque ya han completado su desarrollo clínico combinaciones fijas de insulina y agonistas del receptor de GLP1 (ARGLP1) como degludec/liraglutida y glargina/lixisenatida. Las moléculas quiméricas con propiedades inductoras de la saciedad, que reducen el peso y la glucosa, podrían reproducir los efectos metabólicos de la cirugía bariátrica. Otros inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa tipo 1 y 2 están progresando en su desarrollo clínico, así como también nuevos agentes biológicos liberadores de insulina y moléculas pequeñas inhibitoras de la acción del glucagón. Los agonistas de los receptores de la adi-

ponectina, los moduladores selectivos del receptor activado por el proliferador de peroxisoma, los inhibidores de los glucocorticoides celulares, los análogos del factor 21 de crecimiento de los fibroblastos, los compuestos que pueden mejorar la señalización del receptor de insulina o las cascadas de señalización tras receptor se consideran nuevas estrategias potenciales para reducir la glucemia.

La cuestión es si este extenso arsenal nos proporciona más flexibilidad en el diseño de regímenes personalizados de DM o hace que la tarea se vuelva más difícil al multiplicar las opciones. Para los endocrinólogos, la respuesta es, sin duda, la primera, pero para muchos médicos de Atención Primaria, que deben mantenerse simultáneamente al día de los desarrollos en numerosos campos de la medicina, la amplia gama de opciones puede a veces parecer intimidante. Recientes metanálisis han demostrado que no hay mucha diferencia entre las terapias disponibles respecto al control glucémico a corto plazo, pero existen claras diferencias en los efectos glucémicos a largo plazo, el peso corporal, las hipoglucemias y el riesgo de desarrollar otras enfermedades. Además, sigue habiendo una carencia general de ensayos

¿Demasiados medicamentos para tratar la diabetes? ¿Hacia dónde vamos? Posicionamiento a favor de múltiples fármacos antidiabéticos

Tabla 1. Fármacos en desarrollo para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Modificado de Bailey et al.⁷

Clase	Mecanismo de acción	Efecto antidiabético	Desarrollo clínico
Activadores de la glucocinasa	Incremento de la actividad de la glucocinasa en islotes pancreáticos e hígado	Incremento de la secreción de insulina y captación hepática de glucosa	Fase 3
Agonistas de receptores de ácidos grasos G-protein-coupled receptor 40 y G-protein-coupled receptor 119	Activación de los receptores ácidos grasos en islotes pancreáticos y el intestino	Incremento de la secreción de insulina y de incretinas por células L	Fase 1-3
Imeglimina	Cierre de poros de la transición de la permeabilidad mitocondrial	Incremento de la secreción de insulina y reducción de la gluconeogénesis	Fase 3
Bomba osmótica implantable Exenatida	ARGLP1 activo 6-12 meses	Incretinmimético	Fase 3
Semaglutida oral y subcutánea	ARGLP1	Análogo del GLP1 humano	Fase 2-3
ARGLP1 no peptídicos	ARGLP1	Incretinmimético	Preclínico
Omarigliptina y trelagliptina	IDPP4 semanal	Incremento de GLP1 y GIP endógenos	Comercializados en Japón
Agonistas del receptor de ácidos biliares acoplado a la proteína G tipo 1 (TGR5 o GPBAR1)	Estimulación de los receptores de ácidos biliares en el ileon	Incremento de la secreción de incretinas por la célula L	Preclínico
Combinaciones fijas de ARGLP1/ insulina	ARGLP1 e insulina basal	Estimulación simultánea de receptores de GLP1 e insulina	Degludec/liraglutida comercializada
Péptidos híbridos y quiméricos	Agonismo o antagonismo parcial de péptidos seleccionados	Estimulación simultánea de receptores de incretinas y otros péptidos	Preclínico
Antagonistas del receptor glucagón	Disminución de la acción del glucagón	Reducción de la producción hepática de glucosa	Preclínico a fase 2
Potenciadores de la señalización del receptor de insulina	Prolongación de la fosforilación de la subunidad B del receptor de insulina	Incremento de la acción de la insulina	Preclínico (inhibidores de PTP1B y sales de vanadio)
ISGLT1 e ISGLT2	Inhibición selectiva de SGLT1 y SGLT2 en el riñón y el intestino	Aumento de la excreción renal de glucosa; retraso de la absorción intestinal de glucosa; cambios en la secreción de incretinas	Fase 2-3
Agonistas del receptor de adiponectina	Agonistas no peptídicos de receptores de la adiponectina R1/R2	Aumento de la acción de la insulina	Preclínico
Agonistas del receptor de ácidos biliares acoplado a la proteína G tipo 1 (TGR5 o GPBAR1)	Activación de los receptores de ácidos grasos en tejido adiposo y otros tejidos	Incremento de la sensibilidad a la insulina y adipogénesis	Preclínico
Moduladores selectivos PPAR	Agonistas selectivos receptores PPAR α δ y γ	Incremento de la sensibilidad a la insulina y adipogénesis, mejoría del perfil lipídico y viabilidad de la célula β	Fase 1-2
Inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa	Inhibición de la conversión de cortisona a cortisol en el hígado y el tejido adiposo	Incremento de la sensibilidad a la insulina, mejoría del perfil lipídico	Fase 1-2
Inhibidores de la fructosa 1-6 bifosfatasa	Inhibición de la gluconeogénesis hepática	Disminución de la producción hepática de glucosa	Fase 2
Activadores AMP cinasa	Aumento de la actividad AMP cinasa sobre el metabolismo de los nutrientes	Incremento de la captación y el metabolismo de la glucosa	Preclínico

AMP: adenosina monofosfato; ARGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; ISGLT1: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 1; ISGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; PPAR: receptor activado por el proliferador de peroxisomas; PTP1B: inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B.

clínicos comparativos adecuados entre los medicamentos disponibles, por no mencionar una carencia de investigación en los regímenes terapéuticos basados en el fenotipo o la fisiopatología del paciente⁶.

En el momento actual se hace necesaria una diabetología personalizada y de precisión basada en las siguientes premisas: identificación de las alteraciones patogénicas en un paciente concreto (fenotipo, determinaciones analíticas e inmunológicas, pruebas funcionales, estudios genéticos) y factores genéticos predictivos de respuesta o tolerancia a fármacos (farmacogenómica)⁸. La medicina de precisión no es solo una discusión académica, puesto que ya pertenece a la agenda política de los países más industrializados. Sobre la base del perfil fenotípico y genético individual de los pacientes, la medicina de precisión tiene como objetivo predecir qué paciente es más probable que se beneficie y cuál es más probable que experimente efectos secundarios en respuesta a las modalidades terapéuticas⁹. El reto es cómo usar el medicamento correcto (y la combinación correcta de fármacos) en el paciente adecuado. Hace unos años, el enfoque ABCD se propuso para ayudar a los médicos en la individualización del objetivo glucémico y la selección de tratamiento. ABCD representa en inglés cuatro rasgos fenotípicos que son fáciles de recoger y de factorizar: edad (*age*), peso corporal (*body weight*), complicaciones/comorbilidades y duración de la DM. El enfoque ABCD puede identificar fenotipos comunes que se utilizarán en la selección de tratamiento farmacológico. No obstante, puede no ser suficiente a menos que se agregue la siguiente letra del alfabeto. En este caso, E significa «etiología», es decir, la identificación de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de la progresión de la enfermedad en un individuo determinado⁹. El empleo generalizado de determinaciones de función de célula β (por ejemplo, HOMA-B [modelo homeostático para evaluar la funcionalidad de la célula beta], cociente proinsulina/insulina, péptido C o respuesta al GLP1), resistencia hepática o periférica a la insulina (por ejemplo, curva de glucosa, HOMA-R [modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina], perfil lipídico pre y posprandial) o autoinmunidad pancreática podría ayudar a la clasificación fisiopatológica de los pacientes con DM. Como ejemplo ilustrativo, un estudio prospectivo observacional reciente evaluó si las características clínicas y los biomarcadores simples de fallo de células β se asocian con la variación individual en la respuesta glucémica al tratamiento con ARGLP1 en pacientes con DM tipo 2. La reducción de la respuesta glucémica a los ARGLP1 se asoció con una mayor duración de la DM, tratamiento con insulina, menor péptido C basal y autoanticuerpos anti-glutamato decarboxilasa (anti-GAD) o antitirosina fosfatasa (anti-IA2) positivos. Sin embargo, el péptido C en ayunas o los autoanticuerpos no se asociaron con la respuesta en los participantes no tratados con insulina¹⁰.

Hay evidencia acumulativa de que la genética podría convertirse en una herramienta importante para el diagnóstico, la clasificación y el tratamiento de la DM. Se cree que los polimorfismos genéticos contribuyen a la variabilidad en la respuesta de los fármacos antidiabéticos. Las variantes incluidas se encuentran en genes pertenecientes a tres categorías principales: genes implicados en el metabolismo de los fármacos y en sus transportadores que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica, genes que codifican dianas y receptores de fármacos y genes implicados en las vías causales de la DM que también son capaces de modificar los efectos de los fármacos antidiabéticos⁸. Cuatro excelentes revisiones recientes han profundizado en la utilidad de la farmacogenética en el tratamiento de la DM^{9,11-13}. Los hallazgos más relevantes se resumen a continuación. Los pacientes con diagnóstico de *maturity onset diabetes of the young* (MODY) tipo 2 no suelen precisar tratamiento farmacológico, dada su hiperglucemia leve mantenida en el tiempo, que raramente conduce a complicaciones crónicas. MODY tipo 3 y MODY tipo 1 suelen diagnosticarse erróneamente como DM tipo 1, que requiere tratamiento con insulina. Sin embargo, estos pacientes son muy sensibles a las sulfonilureas y requieren un cuarto o menos de la dosis generalmente prescrita en pacientes con DM tipo 2. Esta hipersensibilidad se debe a la disminución de la expresión de los genes diana *HNF1- α* y *HNF4- α* en el hígado, lo que conduce a una disminución de la captación de sulfonilureas y da como resultado un aumento sostenido de los niveles circulantes de sulfonilureas. Se calcula que un 79 % de los pacientes con MODY están en tratamiento subóptimo en lugar del tratamiento adecuado para su enfermedad. Otro tipo de DM monogénica es la DM neonatal, que se diagnostica dentro de los primeros 6 meses de vida. Su causa más frecuente son mutaciones en los genes *KCNJ11* o *ABCC8*, que codifican las subunidades que forman el canal de potasio sensible a adenosina trifosfato (KATP) en las células β pancreáticas. A la mayoría de los pacientes con estas mutaciones se les puede tratar con éxito con altas dosis de sulfonilureas en lugar de la insulina. Diversas variantes genéticas se han asociado con diferentes respuestas a la metformina. Las variantes del transportador de cationes orgánicos tipo 1 se han asociado en algunos estudios con menor eficacia de la metformina, mientras que una mayor eficacia se ha observado en pacientes con variantes genéticas de *MATE1* y *MATE2* (proteínas de extrusión de múltiples fármacos 1 y 2) y con variantes en el gen *ATM* (mutación ataxia-telangiectasia). Las variantes de los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican las subunidades del canal KATP y una variante del gen *TCF7L2* están asociadas con una respuesta reducida a la sulfonilurea, mientras que dos variantes del gen *CYP2C9* se asocian con un aumento de los niveles del fármaco y mayor descenso de hemoglobina glucosilada, pero mayor riesgo de hipoglucemia. Las variantes genéticas de la enzima *CYP2C8*3* se han asociado con la re-

ducción de la actividad de las glitazonas. Las variantes en el gen del quimotripsinógeno (*CTRB 1/2*) se han relacionado con la secreción de insulina estimulada por GLP1 y los portadores de la variante *CTRB 1/2* tratados con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 muestran una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada. Finalmente, muchas de las variantes genéticas (genes *TCF7L2*, *WFS1* y *KCNQ1*) que aumentan la predisposición a la DM tipo 2 se asocian también con una disminución de la acción de las incretinas.

Hasta la fecha, la medicina personalizada en la DM (y, de hecho, en la mayoría de las enfermedades) se ha centrado en la variación de la secuencia de ácido desoxirribonucleico. Sin embargo, esto solo captura una fracción de la complejidad general de la variación humana. A medida que la tecnología continúa avanzando, nos movemos hacia un campo mucho más complejo, que tiene en cuenta la epigenética del tejido específico (epigenómica), la expresión génica (transcriptómica) y la integración de estos datos con la exposición a los fármacos mediante determinaciones a gran escala de metabolitos (metabolómica) y proteínas (proteómica). También hay un reconocimiento creciente del papel que desempeña el microbioma del intestino en el metabolismo y, en particular, en el metabolismo del fármaco¹⁴.

CONCLUSIÓN

Resulta favorable la disponibilidad de múltiples fármacos y el desarrollo de nuevas moléculas que mejoren las ya

existentes o que estén dirigidas a nuevas dianas fisiopatológicas de la DM. Por otro lado, algunos grupos como las sulfonilureas y glinidas deberían quedar relegados a pacientes muy específicos, como es el caso de los pacientes con MODY tipo 1 y 3 o con DM neonatal. El tratamiento de la DM en el momento actual requiere un conocimiento experto de las ventajas y desventajas de cada fármaco disponible y la posibilidad de una combinación racional basada en el fenotipo, la fisiopatología y, en un futuro próximo, la farmacogenómica. Aunque se han identificado una serie de rasgos fenotípicos y variantes genéticas que modifican la respuesta a los fármacos antidiabéticos, su interpretación y traducción en las guías clínicas siguen siendo inciertas e insuficientemente investigadas y, por lo tanto, de uso clínico limitado. Sería deseable que los datos generados en los ensayos clínicos para las nuevas clases de fármacos se pudieran agrupar, con el fin de obtener suficiente potencia para la identificación de los principales factores predictivos de éxito terapéutico y riesgo de efectos adversos. Tal enfoque puede requerir que la industria se salga de la expectativa del «fármaco superventas», es decir, un fármaco que puede usarse en la gran mayoría de individuos con DM tipo 2⁹. Se espera que los precios cada vez más bajos de la secuenciación genética, el creciente número de grandes consorcios de investigación sobre la DM como GoT2D, T2D-GENES y DIAGRAM y los ensayos emergentes de eficacia comparativa como el estudio GRADE aporten los datos necesarios¹¹. El reto es cómo usar el medicamento correcto (y la combinación correcta de fármacos) en el paciente adecuado con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorgojo-Martínez JJ. Importancia del peso en el control del paciente con diabetes mellitus tipo 2: hacia una visión adipocéntrica del abordaje de la diabetes. *Med Clin (Barc)* 2016;147(Supl 1):S8-16.
2. Flórez JC. Precision medicine in diabetes: is it time? *Diabetes Care* 2016;39:1085-8.
3. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39:179-86.
4. Defronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
5. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:566-92.
6. Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2013;36:1779-88.
7. Bailey CJ, Tahrani AA, Barnett AH. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:350-9.
8. Scheen AJ. Precision medicine: the future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:12-21.
9. Lyssenko V, Bianchi C, Del Prato S. Personalized therapy by phenotype and genotype. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 2):S127-36.
10. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al.; PRIBA Study Group. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to glp-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:250-7.

11. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann NY Acad Sci* 2015;1346(1):45-56.
12. Maruthur NM, Gribble MO, Bennett WL, Bolen S, Wilson LM, Balakrishnan P, et al. The pharmacogenetics of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2014;37:876-86.
13. Rich SS, Cefalu WT. The impact of precision medicine in diabetes: a multidimensional perspective. *Diabetes Care* 2016;39:1854-7.
14. Pearson ER. Personalized medicine in diabetes: the role of 'omics' and biomarkers. *Diabet Med* 2016;33:712-7.

Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. Centro de Salud José Marv. Madrid. Fundación redGDPS

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), por su elevada prevalencia, número de discapacidades y alto coste económico, constituye una de las enfermedades crónicas con mayor impacto para el individuo, los sistemas sanitarios y la sociedad. El abordaje multifactorial y el manejo de la hiperglucemia corresponden, fundamentalmente, al ámbito de la atención primaria.

En el año 2014 la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS), consciente de esta necesidad y del papel que desempeña en la atención a los pacientes con diabetes mellitus (DM) en nuestro entorno, publicó el algoritmo de manejo de la hiperglucemia (disponible en <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>) con la finalidad de ayudar a los clínicos a orientar la estrategia terapéutica farmacológica en los pacientes con DM2.

Tras la incorporación de nuevos fármacos y evidencias respecto a posibles beneficios asociados, este año publicamos la actualización de aquel documento incorporando distintas prioridades en la elección terapéutica.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de manejo de la hiperglucemia actualizado 2017, donde se incluye, entre los condicionantes clínicos asociados, la enfermedad cardiovascular (ECV).

La DM2 se asocia a un alto riesgo cardiovascular. Los pacientes con DM2 triplican el riesgo de mortalidad cardiovascular y duplican el de mortalidad total en comparación con las personas sin DM. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con DM¹. Numerosos estudios han demostrado la eficacia del control metabólico para reducir las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía)²⁻⁴, pero la eficacia para reducir las complicaciones macrovasculares (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus aterotrombótico, etc.) no ha sido tan evidente. Incluso en algunos estudios se observó que el

tratamiento con determinados fármacos, o bien intentar un control glucémico excesivamente estricto, podrá asociarse a un incremento de eventos cardiovasculares⁵⁻⁷.

Paralelamente, desde 2008, la Food and Drug Administration (FDA) estableció la obligatoriedad de realizar ensayos clínicos específicos para demostrar la seguridad cardiovascular⁸ de los nuevos antidiabéticos antes de su comercialización. En 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una recomendación similar⁹.

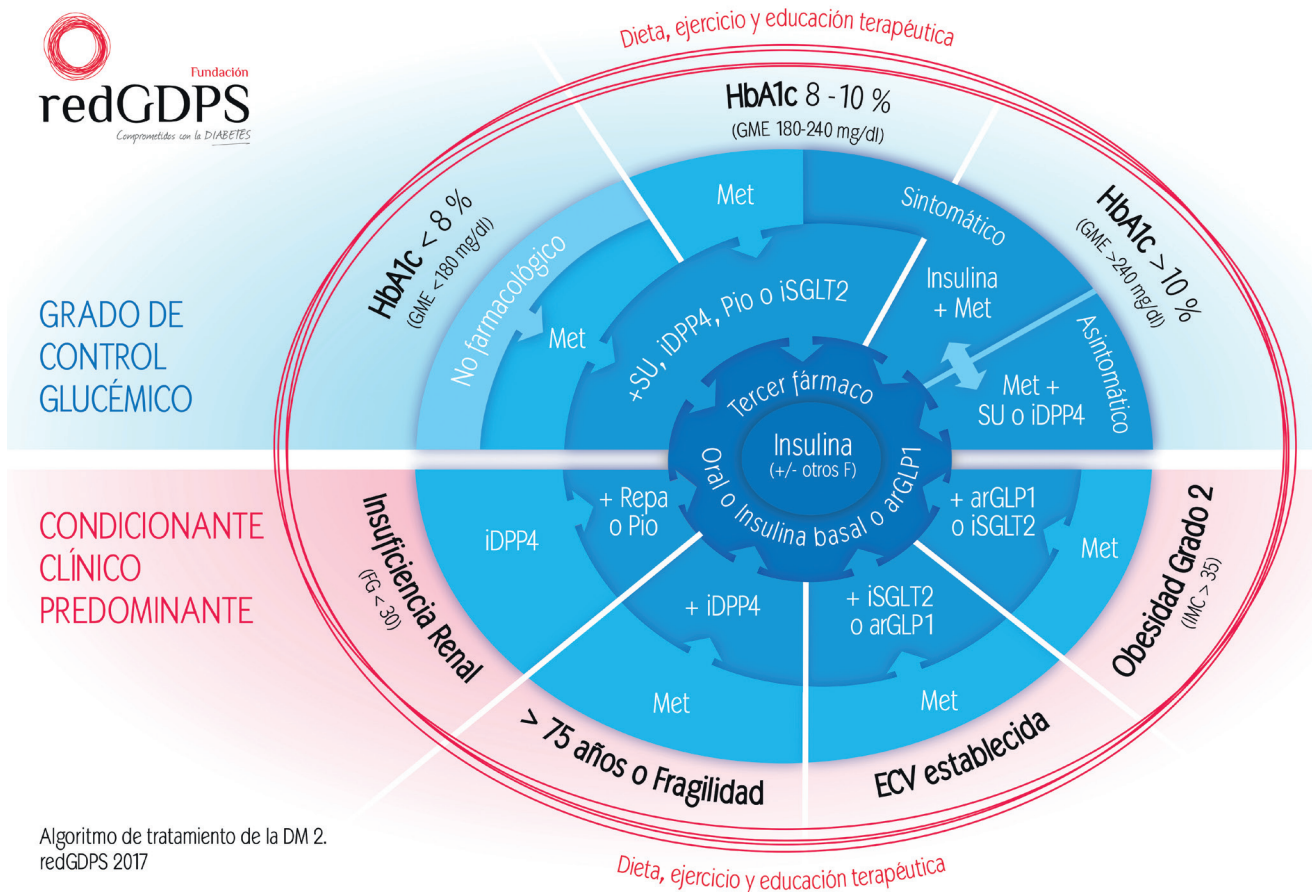
Estos estudios evalúan el efecto del nuevo fármaco en variables cardiovasculares en pacientes con DM2 previamente tratados con antidiabéticos y otros fármacos cardiovasculares según las recomendaciones de las guías de práctica clínica locales.

El objetivo de estos estudios no es demostrar diferencias y el impacto del grado de control glucémico entre los grupos de pacientes estudiados, sino demostrar la «no inferioridad» (o equivalencia) del nuevo fármaco con respecto al tratamiento estándar, por lo que se exige que el nuevo fármaco no produzca, como señala la FDA, «un incremento inaceptable del riesgo cardiovascular»⁸.

Hasta ahora, los resultados de los estudios de seguridad cardiovascular han demostrado que los nuevos fármacos antidiabéticos evaluados presentan seguridad cardiovascular en pacientes con DM2 de riesgo moderado a alto¹⁰⁻¹⁶. Incluso algunos de ellos han demostrado «superioridad» frente a la intervención estndar¹⁴⁻¹⁶.

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, los resultados del EXamination of cArdiovascular outCOmes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE)¹⁰, sobre la alogliptina, y el Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)¹¹, sobre la sitagliptina, proporcionan una evidencia a favor de la seguridad

Figura 1. Actualización del algoritmo de hiperglucemia de la Red de Grupos de Estudio de Diabetes en Atención Primaria de la Salud 2017 (redGDPS)



Algoritmo de tratamiento de la DM 2. redGDPS 2017

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemogloblina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repla: repaglinida; SU: sulfonilureas.

cardiovascular. El aumento de casos de ingreso por insuficiencia cardíaca en el estudio Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis In Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53)¹², en relación con la saxagliptina, resultó sorprendente y todavía difícil de explicar. Por otra parte, grandes estudios observacionales con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 no han mostrado incremento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca¹⁷.

Los estudios con linagliptina (estudios CARdiovascular Outcome study of LINAgliptin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes [CAROLINA]¹⁸) y CARdiovascular safety and Renal Microvascular outcome with LINAgliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk [CARMELINA]), aún en marcha, están pendientes de resultados. No se dispone de informa-

ción con vildagliptina al no existir ningún estudio a este respecto.

Entre los estudios de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, resultaron sorprendentes los beneficios cardiovasculares observados en el Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results (LEADER)¹⁴, sobre la liraglutida, y Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN 6)¹⁵, sobre la semaglutida; si bien este último no puede considerarse estrictamente un estudio de seguridad cardiovascular, al tratarse de un ensayo clínico pivotal frente a placebo.

De los estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, el único finalizado ha sido el Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

(EMPA-REG OUTCOME)¹⁶, sobre la empagliflozina. Estos fármacos no solo ha demostrado seguridad cardiovascular, sino también protección cardiovascular en pacientes con DM2 y una ECV establecida. Aportan evidencia de reducciones significativas de mortalidad cardiovascular e incluso de mortalidad total. Y el más reciente, respecto a la canagliflozina (CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study [CANVAS]) y CANVAS Renal¹⁹, que ha confirmado los datos de seguridad cardiovascular en el objetivo primario, aunque con aumento de algunos eventos adversos como las amputaciones distales y fracturas.

Actualmente, siguen en marcha otros estudios de seguridad cardiovascular, como Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE), que aportarán más evidencias en el tratamiento de la DM.

En resumen, en aquellos pacientes con DM y ECV establecida, la mejor opción terapéutica, si el control con metformina no es suficiente, sería un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibáñez A, et al. Risk of cause-specific death in individuals with diabetes: a competing risks analysis. *Diabetes Care* 2016;39:1987-95.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
4. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
6. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191-201.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring (MD): United States Food and Drug Administration; 2008.
9. European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00. 14 de mayo de 2012. Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
13. Pfeffer MA, Claggett B, Díaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
17. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145-54.

18. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome trial of LINAgliptin versus glimepiride in type 2 diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164-74.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017. [Epub ahead of print.]

La transición del adolescente con diabetes a la unidad de adultos

Raquel Barrio Castellanos

Coordinadora de la Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad pediátrica, con un incremento en su incidencia entre un 2 y un 5 % anual¹. Por este motivo ha aumentado también el número de adolescentes que necesitan ser transferidos a las unidades de Diabetes de adultos. Esta transferencia es un acontecimiento significativo para el joven con diabetes mellitus (DM).

En la adolescencia existe un paso gradual de la responsabilidad sobre el cuidado de la DM, que hasta entonces ha recaído fundamentalmente en los padres y el equipo diabetológico pediátrico, hacia el propio paciente; en este período, además del autocuidado, el adolescente empieza a interactuar con un nuevo equipo diabetológico.

Es conveniente diferenciar entre el concepto de «transferencia de un paciente», que hace referencia al paso de su tratamiento de un especialista a otro, y la «transición en el cuidado de un paciente», que es un término más amplio que engloba e incluye una planificación específica de los eventos necesarios durante un período temporal anterior, concurrente y posterior al cambio del equipo sanitario.

El período de **transición** se define como un proceso activo y multidisciplinar que abarca distintas necesidades médicas, psicosociales y educativas de la población adolescente y cuyo objetivo es la preparación de estos pacientes para responder y adaptarse a un sistema sanitario de adultos. El objetivo primordial es, en último término, conseguir la capacitación adecuada para el paso de la dependencia que caracteriza el período infantojuvenil a la autonomía de la vida adulta. Así, la «transición» debe ser un proceso dinámico que implique el paso de la vida escolar a la vida laboral, de la familia a la independencia en la vida social y del sistema de salud pediátrico al de adultos. El cambio de la unidad de Diabetes Pediátrica al seguimiento por la unidad de adultos supone cambios bruscos que requieren preparación por parte de los pacientes, de sus familias y de los propios profesionales sanitarios.

Es en la adolescencia tardía (período muy crítico y vulnerable de la vida en que los pacientes tienen cambios emocionales y de relación muy intensos) cuando tiene lugar la transición a unidades de Diabetes de adultos, que frecuentemente se realiza de manera inadecuada, lo que tiene consecuencias adversas tanto para la salud del adolescente como para su vida posterior. En este sentido, se ha descrito que la transición a las unidades de Diabetes de adultos, cuando es deficiente, puede llevar tanto a una pérdida de seguimiento como a un empobrecimiento en los indicadores de salud, como son el deterioro del control glucémico, el incremento de las complicaciones agudas de la DM y una falta de detección precoz de las complicaciones crónicas que empiezan a manifestarse en estas edades. En la actualidad, la transición de pacientes a unidades de adultos se reconoce como un componente clave del cuidado de los adolescentes con patología crónica, aunque existen aún pocos estudios de calidad sobre su contenido y la evaluación de su eficacia^{2,3}.

Las unidades de Diabetes tanto pediátricas como de adultos tienen que ser multidisciplinarias, con personal capacitado y en conexión continuada para poder hacer frente a estas nuevas necesidades, proporcionando las herramientas necesarias para la adquisición, por parte del individuo, de una autonomía e independencia correctas que le permita un adecuado control de la enfermedad. Existen claras diferencias en los estilos de aprendizaje de los individuos en el período de transición si los comparamos con los de los niños más jóvenes y con los de los adultos. Además, hay deficiencias en el entrenamiento de los profesionales sobre cómo tratar a esta población adolescente con DM.

La mayoría de los autores, así como diversas sociedades científicas, coinciden en reconocer la necesidad de programas específicos, coordinados y estructurados que permitan llevar a cabo una transición adecuada de las unidades pediátricas a las de adultos^{4,5}. En general, la transición a unidades de adultos dista mucho de ser óptima. La evidencia clínica apoya la utilidad del uso de programas de educación, de las clínicas

mixtas adultos-pediatras y las clínicas especiales para gente joven dentro de la unidad de Diabetes de adultos⁶.

ESTUDIOS SOBRE LA TRANSICIÓN DE LAS UNIDADES DE DIABETES PEDIÁTRICAS A LAS UNIDADES DE DIABETES DE ADULTOS

Hay pocos estudios que evalúen los resultados en esta materia, y la mayoría son descriptivos.

Crowley et al.⁷, en 2010, realizan una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia de los programas de transición de los pacientes con enfermedades crónicas desde las unidades pediátricas a las de adultos y analizan los marcadores de éxito sobre la salud posterior. Los autores incluyen seis estudios en pacientes con DM1, con resultados significativos en todos o algunos de los aspectos valorados. Evalúan la evolución en salud utilizando como indicadores la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la creatinina, la utilización de los servicios de salud y el porcentaje de ausencias a las revisiones. También incluyen ingresos hospitalarios por cetoacidosis diabética y prevalencia de complicaciones crónicas. La heterogeneidad de las intervenciones, condiciones y su evolución hace difícil comparar todos estos estudios, pero claramente apoyan la importancia de los programas educativos y la necesidad de la existencia de clínicas específicas de transición (bien como visitas conjuntas del equipo diabetológico pediátrico y de adultos, bien como creación de una unidad específica de adultos para recibir a estos pacientes). En general, son estudios de poca calidad metodológica, con un rango muy amplio de edad (de 11 a 25 años), no aleatorizados y que no consideran la evolución a largo plazo.

Schultz et al.⁸, en 2017, realizaron una revisión sistemática para valorar qué componentes de los programas de transición eran eficaces para mejorar el devenir del paciente tras esta. Valoraron los niveles de HbA_{1c} o su cambio tras la intervención frente a un grupo control utilizando un modelo de metanálisis. De los 4689 estudios identificaron 18 (1 ensayo aleatorizado control, 6 casi experimentales, uno prospectivo y 10 cohortes retrospectivas que cumplían los criterios de inclusión para su estudio). Entre todos representaban datos de 3382 jóvenes con DM1 (el 52 % varones, de edad entre 16 y 23 años) que siguieron la transición. Los programas evaluados eran muy diversos e incluían coordinadores de transición ($n = 7$), clínicas de transición ($n = 10$) y reuniones en grupos para la educación ($n = 5$). La media de edad en el momento de la transferencia fue de 17,7 años. Todos menos un estudio refirieron una mejoría o mantenimiento de la HbA_{1c} después de la transición. Sin embargo, juntando los datos de cuatro estudios con un grupo control

(418 jóvenes), no se observaron diferencias en la HbA_{1c} a los 12 meses. También encontraron una reducción en la cetoacidosis diabética. Todavía se necesitan más investigaciones para saber qué programa resulta ser el más eficaz.

Existen, no obstante, una serie de cuestiones sin responder como cuál debe ser la edad de inicio del programa de transferencia, cuánto tiempo debe durar, cuál debe ser su estructura y cómo podemos evaluar su eficacia a largo plazo. También es importante identificar qué perfil de pacientes tienen necesidades especiales y precisan un mayor soporte durante la transición.

CONSENSOS SOBRE TRANSFERENCIA DE LA UNIDAD DE DIABETES PEDIÁTRICA A LA DE ADULTOS

Entre los consensos existentes, vamos a analizar el de la American Diabetes Association⁵ (ADA) y el de la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica⁴, en los que resaltaremos los aspectos más interesantes.

American Diabetes Association⁶

La ADA, en 2011, recomendó hacer la transición de forma gradual, evitando un cambio brusco que se pudiera vivir como una interrupción del tratamiento. Establecieron unos mínimos para facilitar el proceso haciendo hincapié en el beneficio de «tratar de forma específica» la problemática del subgrupo de adultos jóvenes incluyendo a aquellos con edades comprendidas entre 18 y 25 años. Para planificar la transición proponen evitar la gran variabilidad en la aproximación al tratamiento que clásicamente ha diferenciado el abordaje de los diabetólogos pediátricos y el de los adultos («consulta centrada en la familia frente al paciente») y hacer un cambio progresivo de una a otra modalidad. Apuntan que existe un riesgo para el empeoramiento del control durante esta etapa de la vida. Insisten en que hay que individualizar apropiadamente aspectos educativos, adaptando el mensaje y haciendo especial énfasis en el autocontrol de la DM y la adherencia al tratamiento. Indican que está demostrado que con una transición no adecuada existe un riesgo de pérdida de seguimiento de los pacientes. Los cambios de vida que ocurren durante la adolescencia y los primeros años de la etapa adulta dificultan la asistencia periódica a las consultas. La falta de control médico favorece la aparición de descompensaciones agudas y la aparición de complicaciones crónicas de la DM1. En la adolescencia hay factores que favorecen la aparición de descompensaciones agudas, entre ellos se incluyen una posible inte-

rrupción brusca de la supervisión familiar, la falta de asistencia a las citas médicas, el consumo de tóxicos, la práctica de ejercicio físico de forma intensa e irregular y los cambios ambientales. Entre los aspectos psicológicos enfatizan que convivir con la DM1 en la población adolescente y adulta joven se relaciona con una mayor frecuencia de síntomas de ansiedad, depresión y de trastornos de conducta alimentaria. La evaluación médica de estos pacientes debe incluir la posibilidad de una evaluación psicológica cuando sea necesario y se deben también abordar los temas concernientes a la esfera sexual y reproductiva. Hay que asesorar sobre la contracepción, sobre enfermedades de transmisión sexual y sobre la necesidad de un control metabólico óptimo antes de concepción. Los pacientes con DM1 consumen tóxicos al menos en la misma proporción que la población general, por lo que hay que informarles. El uso de alcohol se ha relacionado con peor control metabólico y mayor riesgo de hipoglucemias. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de patología cardiovascular y microalbuminuria en adolescentes y adultos jóvenes.

Consenso conjunto de la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad española de Endocrinología Pediátrica⁵

En este consenso se enfatiza que el momento óptimo para hacer el cambio de equipo sanitario es cuando el paciente tenga madurez para ser casi autónomo en el tratamiento de la DM1. Esta situación en la mayoría de las personas no se alcanza antes de los 16-18 años. Se señala que la coordinación entre los profesionales de pediatría y de adultos, la educación grupal, el uso de tecnologías y el abordaje psicosocial favorecen la adherencia y el seguimiento en esta fase de transición. Se aconseja un programa de transición planificado de forma conjunta entre los equipos diabetológicos de pediatría y de adultos, adaptándolo a los recursos de cada centro, con información detallada y progresiva a lo largo de uno o dos años a la familia y al paciente, con un reciclaje de los conocimientos sobre DM. En este período se debería ver primero al paciente y luego pasar a la familia. En todas las situaciones hay que plantear la transición como un proceso que tiene un tiempo de duración, no como un hecho puntual. Hay que consensuar qué actividades hay que desarrollar antes del cambio de equipo sanitario y, si es posible, organizar un seguimiento conjunto durante un tiempo limitado (diabetólogo pediatra y de adultos) y qué control posterior del proceso se va a seguir. En el momento de la transición hay que aportar un informe detallado que incluya una serie de aspectos importantes que resuman la evolución del paciente hasta ese momento. Es deseable que se nombre a un coordinador del equipo (diabetólogo o educadora) que

coordine la transición. Esto incluye llevar un control de los pacientes que se incluyen y tener un contacto telefónico posterior para comprobar que asisten asiduamente a las consultas. La situación ideal es organizar una «consulta de transición» en la que se atiende de forma conjunta (diabetólogo pediatra y de adultos) en dos ocasiones a cada paciente. Se insiste en la necesidad de que el tratamiento se mantenga con una continuidad de objetivos y pautas, porque este hecho redundaría en un beneficio para el paciente. Si no se puede organizar una consulta de transición, se debe poner en contacto al paciente con el especialista de adultos que lo va a controlar antes de ser dado definitivamente de alta. El médico de familia, en Atención Primaria, y también el pediatra generalista deben conocer cómo se realiza la transición y participar para evitar la posible pérdida de seguimiento. El coordinador de la transición se pondrá en contacto con el paciente durante el primer año para interesarse por el proceso. Se puede incorporar una encuesta que recoja su grado de satisfacción con la transición, su control metabólico durante los tres años que rodean a esta y su estado de salud global, junto con las sugerencias que ellos planteen como un intento de mejora. Sería deseable organizar grupos de adolescentes coordinados por un responsable del equipo diabetológico de adultos (médico o educadora), durante el año posterior al cambio, de cara a compartir experiencias vitales con personas en una situación similar a la suya. Sería aconsejable la evaluación de la eficiencia del programa en los dos años posteriores.

Australian Paediatric Endocrine Group⁹

El Australian Paediatric Endocrine Group propone una transición constituida por tres fases:

- **Fase de preparación.** A partir de los 12-13 años hay que ir implicando al paciente progresivamente en el manejo de su enfermedad. Asimismo, hay que comenzar a informar de forma detallada a la familia/paciente del futuro cambio a los especialistas de adultos.
- **Fase de transición.** A una edad comprendida entre los 16 y 18 años, el paciente debe comenzar a ser atendido por especialistas de adultos, por lo que es deseable que pase a una clínica específica de adultos jóvenes. Antes de este cambio, el endocrinólogo pediatra debería presentar al paciente al especialista que lo va a controlar posteriormente. Una mejor opción es organizar una consulta de transición en la que participen ambos especialistas de forma conjunta.
- **Fase de evaluación.** Durante el primer año del seguimiento a cargo del servicio de adultos, algún miembro de dicho servicio tiene que confirmar que el paciente asiste a las citas con regularidad.

ELEMENTOS CLAVE DE LOS PROGRAMAS DE TRANSICIÓN DE LAS UNIDADES PEDIÁTRICAS A LAS DE ADULTOS

- En primer lugar, la transición debería considerarse como un **período crítico**, no solo un proceso puntual, en el que se puede mejorar la asistencia sanitaria de estos pacientes. Dado que las unidades de adultos difieren, obviamente, en muchos aspectos de las pediátricas, debería plantearse un período de **paso progresivo, planificado y estructurado** que permitiera alcanzar los **objetivos fijados**; esto es, la capacitación del paciente para una nueva etapa adulta, incluyendo la participación del individuo, la familia y el servicio de salud. Para ello hay que romper las barreras burocráticas entre el cuidado de adultos y niños y crear programas «puente» que reflejen y estimulen el desarrollo físico, psicológico y social, capaces de facilitarles una transferencia del cuidado médico, adecuada, completa y exitosa, por lo que se precisa una **preparación para la transición** que debería comenzar al menos un año antes del paso estimado a adultos (idealmente, dos años). La edad de inicio dependerá de la madurez de cada paciente (aproximadamente 15-16 años).
- Como sugieren Crowley et al.⁷, debemos incluir al menos **tres categorías de intervención** dirigidas a pacientes y familiares (programas educativos y habilidades) y a profesionales (coordinadores de la transición, clínicas conjuntas pediatras-adultos) y a servicios de atención (clínicas separadas en adultos para los jóvenes, soporte telefónico y estrecho seguimiento):
 - En cuanto a **pacientes y familiares**, deberían programarse una serie de visitas para planificar el cambio. Se deberá incluir un repaso de conocimientos sobre el manejo diabetológico y una entrevista con el psicólogo/psiquiatra para la evaluación del proceso de maduración y desvinculación progresiva del control familiar que les ayude a asumir responsabilidades.
 - En cuanto a los **profesionales**, deberán existir unidades mixtas o consultas mixtas compuestas por profesionales de adultos y pediátricos para promover el conocimiento del paciente, conseguir continuidad y consensuar protocolos de actuación conjunta.
 - En relación con los **servicios asistenciales**, se deberían promover las herramientas de la **telemedicina**, pues facilitarían el contacto entre paciente y profesional, ya que el paciente entra

en una fase pre-profesional en la que las obligaciones de estudio/trabajo son más demandantes. Dados los avances de la tecnología, la falta de disponibilidad de tiempo y la dispersión geográfica con gran consumo de tiempo en los traslados, la telemedicina en cualquiera de sus opciones ha de estar incorporada en esta fase de transición.

- En cuanto a la **estructura** de las consultas o unidades mixtas, estas deberán incluir un equipo **multidisciplinar** con educadores de DM, diabetólogos pediátricos y de adultos, nutricionistas y psicólogos/psiquiatras.
- Respecto a la **duración del programa de transición**, este podrá ser variable en función de los objetivos conseguidos en cada paciente, pero podría estimarse en un tiempo promedio de entre uno y dos años, dependiendo de la edad del paciente al comienzo del programa. En general, si se comienza en torno a los 15-16 años de edad, se podría conseguir una transferencia adecuada y exitosa en torno a los 17-18 años.
- Una vez puestos en marcha los programas de transferencia a unidades de adultos, sería necesario contar con sistemas de **evaluación de resultados** mediante encuestas, preferiblemente a través de programas telemáticos, para su mejor cumplimiento. En último término, se debería analizar el grado de cumplimiento, la eficiencia y efectividad de dichos programas, así como el nivel de consecución de **objetivos establecidos**.

CONCLUSIÓN

El período de transición de los adolescentes con DM1 desde la unidad de Diabetes Pediátrica a la de adultos es un momento de dificultad a la hora de mantener un buen control metabólico en el paciente. Las recomendaciones desde las organizaciones y asociaciones profesionales sobre las intervenciones que se dan en la transición no tienen suficiente evidencia científica y se basan, fundamentalmente, en consensos sobre opiniones de profesionales⁹. Se precisan investigaciones específicas sobre transición para generar guías con evidencia científica y poder determinar cuáles son los aspectos más importantes que se deben abordar durante la transición¹⁰. Los mejores resultados en términos de asistencia con regularidad a las citas, control metabólico y la propia experiencia del paciente sobre la transición se obtienen cuando los pacientes son atendidos durante un período de tiempo de forma conjunta por los especialistas de pediatría y de adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, Parslow RC, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142–7.
2. Alassaf A, Gharaibeh L, Grant C, Punthakee Z. Predictors of type 1 diabetes mellitus outcomes in young adults after transition from pediatric care. *J Diabetes* 2017. [Epub ahead of print.]
3. PeLyons SK, Becker DJ, Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:10–7.
4. Rica I, Ferrer-García JC, Barrio R, Gómez-Gila AL, Forno JA; Grupo de trabajo de Guías Clínicas y Consensos de la Sociedad Española de Diabetes, Grupo de Trabajo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Transición del paciente adolescente con diabetes tipo 1 desde la unidad de diabetes pediátrica a la unidad de diabetes de adultos. *Av Diabetol* 2014;30:80–6.
5. Peters A, Laffel L; the American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011;34:2477–85.
6. Rapley P, Davidsson PM. Enough of the problem: a review of time health care transition solutions for young adults with a chronic illness. *J Clin Nurs* 2010;19:313–23.
7. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare; a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:548–53.
8. Schultz AT, Smaldone A. Components of interventions that improve transitions to adult care for adolescents with type 1 diabetes. *J Adolesc Health* 2017;60:133–46.
9. Australian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. Canberra: National Health and Medical Council; 2005.
10. White M, O'Connell MA, Cameron FJ. Transition to adult endocrine services: what is achievable? The diabetes perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:497–504.

Una paciente que valora su perfil ambulatorio de glucosa

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). Miembro de la redGDPS

Asunción es una paciente con diabetes mellitus tipo 2 de 78 años de edad que vive sola, aunque cuenta con un gran apoyo familiar, ya que tiene dos hijas y cuatro nietos que viven en las proximidades de su domicilio. A pesar de su edad, es una persona muy activa y dinámica, por lo que ella misma se encarga de las labores domésticas y de la gestión de su tratamiento.

Se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 a la edad de 62 años, por lo que su evolución es de 16 años. Además, padece hipertensión, dislipemia, obesidad, artrosis y nefropatía diabética.

Como datos más destacables: tiene un índice de masa corporal de 31,6 kg/m², una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,9 % y un filtrado glomerular de 28,6 ml/min/1,73 m².

Su tratamiento actual es una dieta mediterránea hipocalórica, baja en grasas saturadas, hidratos de carbono de absorción rápida y sal. Asimismo, recibe tratamiento farmacológico a base de una combinación de metformina/sitagliptina (1000/50 mg cada 12 horas), manidipino (20 mg/día), simvastatina (20 mg/día) y paracetamol a demanda.

Nos dice que cumple de manera escrupulosa las indicaciones del tratamiento farmacológico prescrito y sale a caminar todos los días al menos media hora; sin embargo, nos confiesa que no es capaz de cumplir el tratamiento dietético debido a que tiene mucho apetito y a que, además, le encantan los alimentos dulces, por lo que realiza transgresiones dietéticas con gran frecuencia.

CAMBIO DE TRATAMIENTO 1

Debido a que presenta una insuficiencia renal en estadio 4 con un filtrado glomerular inferior a los 30 ml/min/1,73 m², le indicamos a la paciente la necesidad de cambiar su tratamiento para la diabetes, por lo que le retiramos la combinación metformina/sitagliptina y le prescribimos una dosis de insulina basal (insulina glargina), comenzando por 10 UI al día. Se le indica a la paciente que realice el ajuste de su dosis aumentándola en 2 UI cada tres días hasta que su glucemia en ayunas sea inferior a 130 mg/dl, lo cual consigue con 48 UI de insulina glargina que se administra en la cena.

Previamente, la paciente recibió varias sesiones de educación terapéutica sobre el manejo de insulina, donde adquirió las habilidades necesarias acerca de la realización de autocontroles de glucemia capilar, técnica de inyección, nociones básicas de la dieta por raciones de hidratos de carbono y detección y manejo de hipoglucemias.

Dos meses después de conseguir el ajuste de la dosis de insulina se le realizó a la paciente una determinación de HbA_{1c}, en la que alcanzó un valor del 8,9 %, a pesar de presentar unos valores de glucemia en ayunas inferiores a 130 mg/dl. Debido al mal control observado, se le indicó a la paciente que realizase dos perfiles glucémicos de 6 puntos, uno en un día de semana y otro el fin de semana. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Perfil glucémico tras el cambio a insulina basal

	Antes del desayuno (mg/dl)	Después del desayuno (mg/dl)	Antes de la comida (mg/dl)	Después de la comida (mg/dl)	Antes de la cena (mg/dl)	Después de la cena (mg/dl)
Día 1	132	166	207	218	164	226
Día 2	136	171	192	206	182	214

CAMBIO DE TRATAMIENTO 2

Debido a que se observan unos valores de glucemia moderadamente elevados antes y después de la comida y la cena, se decide añadir insulina prandial (lispro) antes del almuerzo y la cena. La paciente comienza con 4 UI e incrementa su dosis en 1 UI cada tres días hasta que las glucemias tras la comida y la cena son inferiores a los 180 mg/dl, lo cual consigue con 6 UI al mediodía y 8 UI en la cena.

Dos meses más tarde se realiza una nueva determinación de HbA_{1c}, cuyo valor es del 8,7 %, lo que nos sigue pareciendo elevado; por tanto, le solicitamos que realice nuevamente dos perfiles glucémicos de 6 puntos. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 2.

CAMBIO DE TRATAMIENTO 3

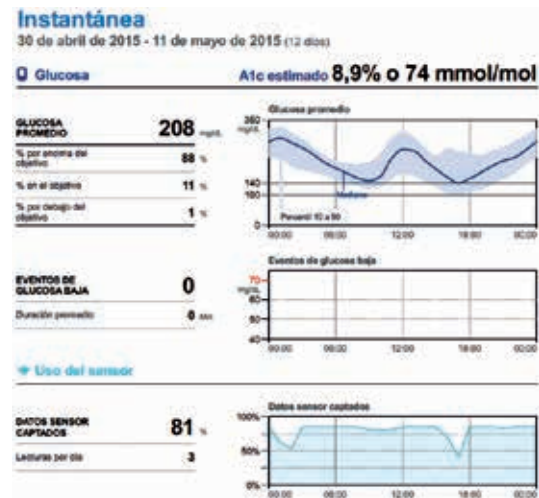
En esta ocasión se observan unos niveles elevados de las glucemias preprandiales en todas las comidas, por lo que se le indica que vuelva a ajustar la dosis de insulina basal hasta que los niveles de glucemia en ayunas sean inferiores a los 130 mg/dl, lo cual consigue con una dosis de insulina glargina de 60 UI. Sin embargo, en la nueva determinación de HbA_{1c} al cabo de dos meses la paciente sigue mostrando unos valores similares (HbA_{1c} del 8,5 %).

Ante el desconcierto por la falta de resultados con los cambios terapéuticos llevados a cabo, se decide colocar a la paciente un monitor flash de glucosa, debido a que disponemos de un dispositivo de muestra que nos fue entregado unos días antes.

Previamente, se adiestra a la paciente y a una de sus hijas en el manejo del dispositivo y se las cita al cabo de 14 días para la descarga de los datos. El perfil ambulatorio de glucosa recogido queda reflejado en las figuras 1 y 2.

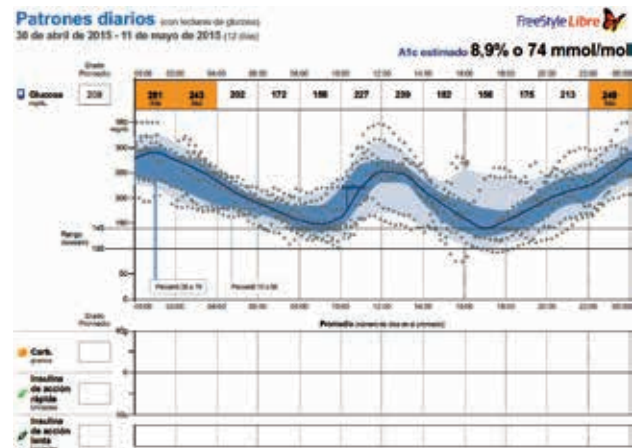
Al realizar el análisis del perfil de glucosa de nuestra paciente concluimos que presenta un nivel de glucosa elevado la mayor parte del día, que se acompaña de dos grandes excursiones hiperglucémicas, una antes de la comida del mediodía y otra después de la cena. No se observa ningún

Figura 1. Perfil ambulatorio de la glucosa tras el reajuste de la insulina basal



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Figura 2. Perfil ambulatorio de la glucosa tras el reajuste de la insulina basal



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

episodio de hipoglucemia durante el seguimiento, y se repite el mismo patrón a lo largo de todos los días.

Le comentamos los resultados a la paciente y a su hija y, a continuación, las interrogamos acerca del patrón de comidas

Tabla 2. Perfil glucémico tras la intensificación de la insulino terapia

	Antes del desayuno (mg/dl)	Después del desayuno (mg/dl)	Antes de la comida (mg/dl)	Después de la comida (mg/dl)	Antes de la cena (mg/dl)	Después de la cena (mg/dl)
Día 1	142	166	209	179	178	196
Día 2	146	191	186	184	189	184

que realiza la paciente, quien nos relata que hace tres comidas al día siguiendo todas las recomendaciones que le indicó la enfermera, lo cual corrobora su hija, ya que come y cena con ella todos los días.

CAMBIO DE TRATAMIENTO 4

Teniendo en cuenta los resultados, decidimos modificar el horario de administración de la insulina prandial con el fin de adaptarlo a los períodos del día en los que se observa una mayor hiperglucemia, por lo que le indicamos a la paciente que se administre una dosis de insulina lispro una hora antes del almuerzo y la otra dosis al finalizar la cena.

Al día siguiente acude a consulta y sin cita Asunción para hablar con su médico de un tema delicado. Le confiesa que pasa mucha hambre con las comidas que le hace su hija, por lo que toma un suplemento alimenticio a media mañana y otro al irse para cama, consistente en chocolate, frutos secos, galletas, etc. Le pide al médico que no se lo diga a su hija porque tiene muy mal genio.

Se realiza un pacto entre el médico y la paciente, la cual se compromete a que, de ahora en adelante, los suplementos consistirán únicamente en una pieza de fruta y un yogur desnatado endulzado con un edulcorante no calórico. En cuanto al tratamiento farmacológico, se mantiene igual: insulina glargina 60 UI a la noche e insulina lispro 6 UI al mediodía y 8 UI en la cena.

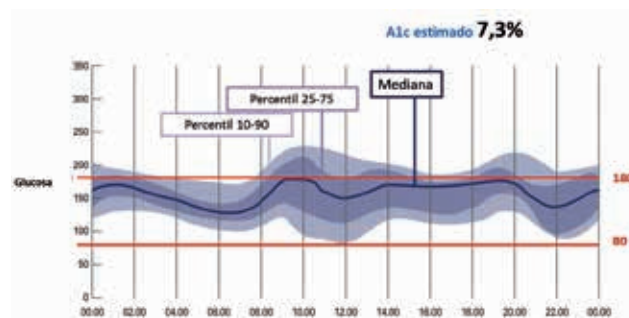
Al cabo de una semana se coloca a la paciente un nuevo monitor flash de glucosa y vuelve al cabo de 14 días para descargar los datos. El nuevo perfil de glucosa se puede observar en la figura 3.

En el nuevo perfil de glucosa constatamos la desaparición de las excursiones hiperglucémicas antes del almuerzo

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2017;8:573-86.
- Matza LS, Stewart KD, Davies EW, Hellmund R, Polonsky WH, Kerr D. Health state utilities associated

Figura 3. Perfil ambulatorio de la glucosa tras los cambios en el patrón alimentario



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

y después de la cena, por lo que los cambios realizados en el patrón alimentario han sido suficientes para conseguir un buen control, además de que la paciente continúa sin presentar episodios de hipoglucemia.

CONCLUSIONES

- El perfil ambulatorio de la glucosa con un dispositivo flash nos ha permitido averiguar el patrón glucémico que originaba el mal control.
- Conseguimos realizar modificaciones terapéuticas que corrigieron las excursiones hiperglucémicas.
- Comprobamos que los cambios resultaron eficaces.
- Todo ello se ha conseguido con una gran satisfacción por parte de la paciente y sin haber aumentado el número de hipoglucemias.
- Los dispositivos de monitorización flash de la glucosa resultan de gran utilidad en el tratamiento de la diabetes en pacientes con múltiples dosis de insulina, incluso en pacientes de edad avanzada.

with glucose monitoring devices. *Value Health* 2017;20:507-11.

- Rivers SM, Kane MP, Bakst G, Busch RS, Hamilton RA. Precision and accuracy of two blood glucose meters: FreeStyle Flash versus One Touch Ultra. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1411-6.

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

Carolina Giráldez-García^{1,2}, María del Carmen Gómez³, Dulce Suárez⁴, Lucio Gabriel Sánchez⁵, Teresa Mur⁶, Ramón Pujol⁷, Dimas Igual⁸, Fernando Malo⁹, Mercedes Ibáñez¹⁰, María Teresa Marín¹¹, Pilar Buil¹², Ana Casorrán¹³, Rosario Serrano¹⁴, Francisco Javier García-Soidán¹⁵, Enrique Regidor^{1,16,17}; en nombre del Grupo de Estudio PREDADS*

¹ Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ² Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid. ³ Centro de Salud Vélez-Málaga Norte. Vélez-Málaga (Málaga). ⁴ Centro de Salud de El Calero (Las Palmas). ⁵ Centro de Salud Carballeda. Mombuey (Zamora). ⁶ Centro de Atención Primaria Terrassa Sud. Terrassa (Barcelona). ⁷ Equipo de Atención Primaria de Tremp (Lérida). ⁸ Centro de Atención Primaria Manuel Encinas. Cáceres. ⁹ Centro de Salud de Ares (La Coruña). ¹⁰ Centro de Salud Vandel. Madrid. ¹¹ Centro de Salud General Ricardos. Madrid. ¹² Equipo de Atención Primaria de Azpilagaña. Pamplona (Navarra). ¹³ Centro de Salud Fuente de San Luis. Valencia. ¹⁴ Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid. ¹⁵ Centro de Salud de Porriño (Pontevedra). ¹⁶ Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Madrid. ¹⁷ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid

RESUMEN

Introducción. En 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el estudio PREDAPS con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos con prediabetes e identificar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones. En la etapa basal se incluyeron 2022 participantes, formando dos cohortes: una cohorte de 838 sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y otra cohorte de 1184 sujetos con prediabetes. Durante el año 2016 se realizó la cuarta visita de seguimiento. El objetivo del presente trabajo es mostrar los principales resultados obtenidos al cuarto año de seguimiento y evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de diabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes.

Metodología. Durante el año 2016, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los participantes del estudio PREDAPS que se habían incluido en la etapa basal para realizar la cuarta visita de seguimiento. A partir de los datos registrados se evaluó la presencia de cambios estadísticamente significativos entre las estimaciones de los diversos factores de riesgo en la etapa basal y en la visita de seguimiento. La evaluación se realizó utilizando el test de McNemar en

las variables cualitativas y la prueba *t* de Student para datos apareados en las variables cuantitativas. Se estimó la tasa de incidencia de diabetes y la tasa de incidencia de algún evento cardiovascular en cada cohorte. También se estimó el porcentaje de pacientes que normalizó las cifras de glucemia en 2016. Finalmente, en la cohorte de sujetos con prediabetes se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de diabetes, estimando *hazard ratios* mediante modelos de regresión de Cox.

Resultados. Un total de 1548 participantes realizaron la visita del cuarto año de seguimiento (el 76,6 % de los incluidos en la etapa basal): 657 de la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 891 de la cohorte con prediabetes. En relación con la etapa basal, el hábito de tabaquismo, el consumo de alguna cantidad de alcohol y el porcentaje de sujetos que no desayuna o desayuna de manera incompleta han disminuido en la cohorte de sujetos con prediabetes. El valor medio de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) aumentó en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, mientras que en la cohorte de sujetos con prediabetes se observó un incremento en los valores de HbA_{1c}, manteniéndose sin cambios los valores de glucemia en ayunas. Los valores medios de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad disminuyeron en ambas cohortes.

La incidencia de DM2 al cuarto año de seguimiento fue de 0,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. La incidencia de eventos cardiovasculares fue 0,6 casos por cada 100 personas-año en sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 0,9 casos por cada 100 personas-año en los sujetos con prediabetes. Un 17,5 % de los sujetos con prediabetes en la etapa basal ha evolucionado a normoglucemia al cuarto año de seguimiento. En la cohorte de sujetos con prediabetes, tener antecedentes familiares de diabetes, la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %), tener hipertensión arterial, los niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, la obesidad abdominal y la ausencia del consumo diario de frutas se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollo de DM2, con *hazard ratios* (intervalos de confianza del 95 %) de 1,39 (1,03-1,88), 4,29 (2,58-7,12), 1,46 (1,01-2,11), 1,50 (1,05-2,13), 1,94 (1,27-2,95) y 1,61 (1,14-2,27), respectivamente.

Conclusiones. Los resultados obtenidos al cuarto año de seguimiento de los participantes del estudio PREDAPS confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de diabetes y eventos cardiovasculares. En la cohorte de sujetos con prediabetes, los factores asociados a mayor riesgo de aparición de DM2 al cuarto año de seguimiento han sido: antecedentes familiares de diabetes, presencia de dos criterios de prediabetes, hipertensión arterial, niveles bajos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM2.

INTRODUCCIÓN

El término «prediabetes» es comúnmente utilizado para referirse a personas que tienen niveles de glucosa en sangre superiores a lo normal, pero inferiores a los niveles de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los criterios actuales que establece la American Diabetes Association (ADA) para definir esta categoría de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2 son:

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

Diversos estudios han señalado el estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2^{2,3}. Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM2 cada año⁴ y que el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida⁵. Estudios longitudinales realizados en España con la finalidad de determinar factores de riesgo asociados a la incidencia de DM2 también coinciden en señalar las diferentes categorías de prediabetes como factores fuertemente predictores de su aparición⁶⁻⁸. Entonces, la prediabetes podría ser un estado clínico detectable en la historia natural de la DM2.

Por otro lado, no todos los sujetos con prediabetes evolucionan a DM2. Un porcentaje importante puede permanecer en ese estado por largo tiempo, mientras que otros pueden revertir al estado de normoglucemia^{4,9}. Algunos estudios han demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida realizadas en personas con alto riesgo de desarrollo de DM2 pueden reducir la incidencia o retrasar su aparición¹⁰⁻¹².

Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos con prediabetes como grupo de riesgo de desarrollo de DM2, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició en 2012 el estudio Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS). La finalidad de este estudio es determinar la incidencia de DM2 en individuos con prediabetes e identificar en este grupo de riesgo los factores asociados al desarrollo de la enfermedad y de sus complicaciones¹³.

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

Asimismo, se obtuvieron diversos parámetros analíticos y se realizó un examen físico en el que se registraron cifras de presión arterial y medidas antropométricas.

De los sujetos que se incluyeron en el estudio en la etapa basal realizada en 2012, el 48,6 % son hombres. La edad media de los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa fue de 56,8 años y la de los sujetos con prediabetes de 59,4 años. En relación con el tipo de prediabetes en la cohorte de sujetos con prediabetes, el 21,5 % tenía solo glucemia basal alterada, el 26,7 % tenía solo la HbA_{1c} alterada y el resto (51,9 %) presentaba ambos parámetros alterados. Con respecto a los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, los sujetos con prediabetes presentaron mayor prevalencia de antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial y dislipemia. Los resultados detallados obtenidos en la etapa basal están publicados por García-Soidán et al.¹⁵.

El presente trabajo da a conocer los resultados obtenidos en el cuarto año de seguimiento de ambas cohortes. Concretamente, los objetivos son mostrar la distribución de las visitas realizadas y no realizadas según diversas características de los pacientes, comparar las características de los participantes que han completado la cuarta visita con las características que mostraban esos pacientes en la etapa basal y estimar la incidencia de DM2 y de eventos cardiovasculares. Asimismo, se pretende evaluar la relación entre diversos factores registrados en la etapa basal y la incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes.

METODOLOGÍA

Durante el año 2016, los médicos de Atención Primaria de Salud citaron a los pacientes que cada uno de ellos había incluido en la etapa basal, con el fin de evaluar el estado de conversión a DM2 y registrar los cambios que se hubiesen podido producir en algunas variables. Con la información obtenida de la historia clínica de cada participante y de la entrevista y examen físico realizado en esta visita de seguimiento, los investigadores cumplimentaron el cuestionario de recogida de datos en la plataforma telemática alojada en la página electrónica de la redGDPS (www.redgdps.org).

VARIABLES

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

- **Estado vital.** En caso de fallecimiento se registró la fecha y el código de la causa de defunción. Además,

en los casos en que no se pudo completar la visita, se registró el motivo.

- **Nuevos diagnósticos.** Se registró la aparición o no de los siguientes eventos: DM2, eventos coronarios (infarto al miocardio, angina o revascularización coronaria), revascularización periférica, revascularización del tronco supraaórtico, hospitalización por insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria), arteriopatía periférica sintomática, amputación, nefropatía, neuropatía, retinopatía y diabetes gestacional.
- **Tratamiento farmacológico actual.** Se registró información de 37 grupos de medicamentos.
- **Examen físico y medidas antropométricas.** Se midió la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la frecuencia cardíaca, el peso corporal y la circunferencia de la cintura.
- **Parámetros analíticos.** Se determinaron los niveles de glucemia en ayunas, HbA_{1c}, perfil lipídico (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y triglicéridos), perfil hepático (transaminasa glutámicooxalacética, transaminasa glutamicopirúvica, gamma-glutamil transpeptidasa), hemoglobina, creatinina en plasma y cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina matutina. Se estimó el filtrado glomerular mediante las fórmulas Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y Cockcroft-Gault¹⁶.
- **Hábitos.** Se recogió información sobre el número de comidas (desayuno, comida y cena) que el paciente efectúa en un día normal, tipo de desayuno, frecuencia con que realiza la comida principal fuera de casa, frecuencia del consumo de verduras o ensaladas, frecuencia del consumo de frutas, consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física en el tiempo libre.
- **Autoevaluación de la salud de las encías.** Se completó un cuestionario compuesto por ocho preguntas cerradas.

En función de que se haya realizado o no la visita de seguimiento y de la existencia de fallecimientos, cada uno de los sujetos incluidos en la etapa basal se asignó a alguna de las siguientes tres categorías al cuarto año de seguimiento: visita realizada, fallecido y visita no realizada.

En cada paciente se estimó la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo, tanto en la visita de la etapa basal como en la cuarta visita de seguimiento. Concretamente, se consideró que un paciente era hipertenso si la presión

arterial sistólica era mayor o igual que 140 mmHg, o la presión arterial diastólica era mayor o igual que 90 mmHg, o estaba en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o tenía antecedentes personales de hipertensión arterial. En relación con el perfil lipídico, se definió hipercolesterolemia como colesterol sérico total mayor de 200 mg/dl, niveles bajos de c-HDL como c-HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres, e hipertriglicéridemia como nivel sérico de triglicéridos mayor de 200 mg/dl. Se clasificó a un paciente con obesidad general si el índice de masa corporal era igual o mayor de 30 kg/m², y con obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era mayor de 102 cm en hombres o mayor de 88 cm en mujeres. En relación con el hábito tabáquico, cada paciente se asignó a una de las dos siguientes categorías: fumador, si fumaba (diaria o no diariamente), y no fumador, si era exfumador o nunca había fumado. Con respecto al consumo de alcohol, cada paciente se clasificó en dos categorías: consumidor de alguna cantidad de alcohol, si bebía alcohol diaria o no diariamente, y no consumidor de alcohol, si nunca había bebido alcohol o si bebía pero dejó de hacerlo. Por lo que se refiere a los hábitos alimentarios, se consideró ausencia de desayuno o desayuno incompleto cuando el paciente decía que no desayunaba o que desayunaba diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur. Se clasificó la frecuencia de consumo de frutas y la frecuencia de consumo de verduras en dos categorías: ausencia y presencia de consumo diario. Finalmente, se consideró que un sujeto no realizaba actividad física si no hacía ejercicio debido a que ocupaba el tiempo libre en actividades completamente sedentarias.

Durante la visita de seguimiento se consideró que un paciente había desarrollado DM2 si aparecía registrada la DM2 como nuevo diagnóstico por parte del médico. Asimismo, se consideró que un paciente había desarrollado un evento cardiovascular si aparecía registrado como nuevo diagnóstico alguno de los siguientes: eventos coronarios (infarto de miocardio, angina o revascularización coronaria); revascularización periférica; revascularización del tronco supraaórtico; hospitalización por insuficiencia cardíaca; accidente vascular cerebral (ictus isquémico, hemorragia intracraneal o isquemia cerebral transitoria) y arteriopatía periférica sintomática.

Análisis estadístico

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

Luego, en cada una de las dos cohortes de pacientes, y tanto para la visita de la etapa basal como para la visita de seguimiento de 2016, se estimó el porcentaje de pacientes que presentaban los siguientes factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de DM2: hipertensión arterial, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. La significación estadística de la diferencia entre los porcentajes estimados para la visita basal y los porcentajes estimados para la cuarta visita de seguimiento se calculó mediante el test de McNemar. También se comparó en cada cohorte de pacientes los parámetros analíticos determinados en la visita basal y en la visita de seguimiento de 2016. Para ello se determinó el valor medio de cada parámetro en la visita de la etapa basal y en la cuarta visita de seguimiento y se evaluó, mediante la prueba *t* de Student para datos apareados, la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre una y otra visita. Además, en cada uno de los tres grupos de pacientes con prediabetes se estimó el porcentaje que a los cuatro años de seguimiento habían normalizado sus cifras de glucemia en ayunas y HbA_{1c} y, por tanto, no cumplían ningún criterio de prediabetes.

Posteriormente, se estimó la tasa de incidencia de DM2 y de eventos cardiovasculares al cuarto año de seguimiento y se expresó el resultado en casos por cada 100 personas-año.

Finalmente, en la cohorte de sujetos con prediabetes se evaluó la asociación entre diferentes factores medidos en la etapa basal y la incidencia de DM2 al cuarto año de seguimiento. Para ello, se ha tomado en cuenta la información disponible de los 1184 sujetos pertenecientes a la cohorte de prediabetes con la contribución que cada uno ha hecho al seguimiento; esto es, censurando los datos a la fecha del último seguimiento o a la fecha del fallecimiento, según correspondiera. La medida de la asociación utilizada fue la *hazard ratio* (HR) calculada a través de modelos de regresión de Cox. En primer lugar, mediante análisis bivariable se estimó la asociación con el desarrollo de DM2 de cada uno de los siguientes factores: sexo, edad, nivel educativo, antecedentes familiares de DM2, tipo de prediabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, niveles bajos de c-HDL, hipertriglicéridemia, obesidad general, obesidad abdominal, tabaquismo, consumo de alguna cantidad de alcohol, ausencia de desayuno o desayuno incompleto, ausencia de consumo diario de frutas, ausencia de consumo diario de verduras e inactividad física. Y, en segundo lugar, se realizó un análisis multivariable en el que se incluyeron todos esos factores con el objeto de comprobar cuál de ellos mostraba una asociación independiente con la aparición de DM2.

RESULTADOS

De los 2022 participantes que se incluyeron en la etapa basal, 1457 (72,1 %) han realizado las cuatro visitas de seguimiento y 1924 (95,2 %) han realizado al menos una de las cuatro visitas de seguimiento.

Con respecto a los pacientes incluidos en la etapa basal, el 7,6 % no realizó la primera visita de seguimiento, el 10,3 % no realizó la segunda, el 16,4 % no realizó la tercera y el 21,9 % no realizó la cuarta. Las distribución anual de visitas no realizadas en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa es la siguiente: el 6,9 % (primer año), el 9,5 % (segundo año), el 13,8 % (tercer año) y el 20,3 % (cuarto año); y en la cohorte de sujetos con prediabetes es el 8,1 % (primer año), el 10,8 % (segundo año), el 18,0 % (tercer año) y el 23,0 % (cuarto año).

Cuarta visita de seguimiento

Durante el año 2016, el porcentaje global de participantes que realizaron la visita de seguimiento fue el 76,6 % ($n = 1548$), el 21,9 % ($n = 442$) no realizó la cuarta visita y el 1,6 % ($n = 32$) corresponde a participantes que han fallecido durante el período de seguimiento (tabla 1). El porcentaje global de participantes es mayor en mujeres que en hombres ($p = 0,011$). Entre los grupos de edad existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El grupo de 30 a 49 años de edad presenta el porcentaje más bajo de participación (70,1 %). De los 32 participantes que han fallecido durante los cuatro años de seguimiento, 22 pertenecen al grupo de 65 a 74 años de edad.

La distribución de los participantes, según hayan realizado o no a la visita de seguimiento en 2016, por cada

comunidad autónoma donde se realiza la visita se presenta en la tabla 2. En Asturias, Cantabria y La Rioja se llevó a cabo el seguimiento de más del 90 % de los participantes incluidos en la etapa basal. En Baleares, País Vasco y la Comunidad Valenciana el porcentaje de visitas no realizadas supera el 50 %.

El 78,4 % de sujetos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y el 75,3 % de sujetos en la cohorte de pacientes con prediabetes realizaron la cuarta visita de seguimiento (tabla 3). La distribución de visitas realizadas en la cohorte de pacientes con prediabetes según el tipo de prediabetes se muestra en la tabla 4. En ella se puede observar que los pacientes con HbA_{1c} del 5,7-6,4 % y glucemia normal tienen un porcentaje mayor de visitas realizadas (77,5 %).

Cambios en las características de los participantes

En la figura 1 se observa que el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial ha aumentado en relación con el de 2012, y la diferencia entre la etapa basal y la cuarta visita de seguimiento es estadísticamente significativa en ambas cohortes. El porcentaje de pacientes con obesidad general (figura 2) ha aumentado en ambas cohortes durante el cuarto año de seguimiento. Además, el porcentaje de pacientes con obesidad abdominal (figura 3) se ha elevado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y ha disminuido en la cohorte de pacientes con prediabetes. Los cambios en ambos tipos de obesidad son estadísticamente significativos en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa.

En relación con los hábitos (tabla 5) se observa que, entre la visita realizada en la etapa basal y la cuarta visita

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

Sexo y edad	Etapa basal (2012)		Cuarto año de seguimiento (2016)					
	n	Porcentaje (%)	Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
			n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)	n	Porcentaje (%)
SEXO								
Ambos sexos	2022	100,0	1548	76,6	32	1,6	442	21,9
Mujeres	1039	100,0	803	77,3	8	0,8	228	21,9
Hombres	983	100,0	745	75,8	24	2,4	214	21,8
EDAD								
30 a 49 años	388	100,0	272	70,1	2	0,5	114	29,4
50 a 64 años	999	100,0	787	78,8	8	0,8	204	20,4
65 a 74 años	635	100,0	489	77,0	22	3,5	124	19,5

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

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

Comunidad autónoma	Etapa basal (2012)		Cuarto año de seguimiento (2016)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)
Andalucía	145	100,0	125	86,2	1	0,7	19	13,1
Aragón	105	100,0	93	88,6	3	2,9	9	8,6
Canarias	148	100,0	125	84,5	4	2,7	19	12,8
Cantabria	19	100,0	18	94,7	0	0,0	1	5,3
Castilla-La Mancha	8	100,0	4	50,0	0	0,0	4	50,0
Castilla y León	87	100,0	68	78,2	1	1,1	18	20,7
Cataluña	326	100,0	269	82,5	7	2,1	50	15,3
Comunidad de Madrid	487	100,0	386	79,3	8	1,6	93	19,1
Comunidad Foral de Navarra	59	100,0	42	71,2	1	1,7	16	27,1
Comunidad Valenciana	146	100,0	67	45,9	3	2,1	76	52,1
Extremadura	93	100,0	60	64,5	3	3,2	30	32,3
Galicia	76	100,0	64	84,2	0	0,0	12	15,8
Islas Baleares	34	100,0	15	44,1	1	2,9	18	52,9
La Rioja	40	100,0	39	97,5	0	0,0	1	2,5
País Vasco	105	100,0	46	43,8	0	0,0	59	56,2
Principado de Asturias	45	100,0	43	95,6	0	0,0	2	4,4
Región de Murcia	99	100,0	84	84,8	0	0,0	15	15,2

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

Cohorte de pacientes	Etapa basal (2012)		Cuarto año de seguimiento (2016)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	838	100,0	657	78,4	11	1,3	170	20,3
Pacientes con prediabetes	1184	100,0	891	75,3	21	1,8	272	23,0

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

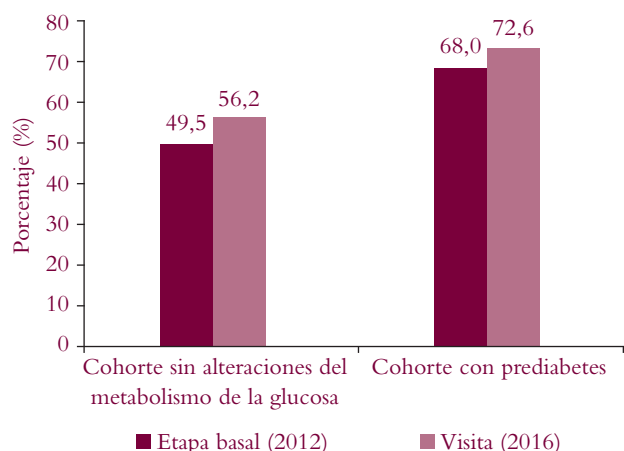
Tipo de prediabetes	Etapa basal (2012)		Cuarto año de seguimiento (2016)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)
HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	316	100,0	245	77,5	7	2,2	64	20,3
Glucemia de 100-125 mg/dl	254	100,0	192	75,6	6	2,4	56	22,0
HbA _{1c} del 5,7- 6,4 % y glucemia de 100-125 mg/dl	614	100,0	454	73,9	8	1,3	152	24,8

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

de seguimiento, el hábito tabáquico se ha reducido en ambas cohortes; el cambio es estadísticamente significativo en la cohorte de sujetos con prediabetes. El consumo de

alcohol ha aumentado en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y ha disminuido en la cohorte de sujetos con prediabetes; el cambio es

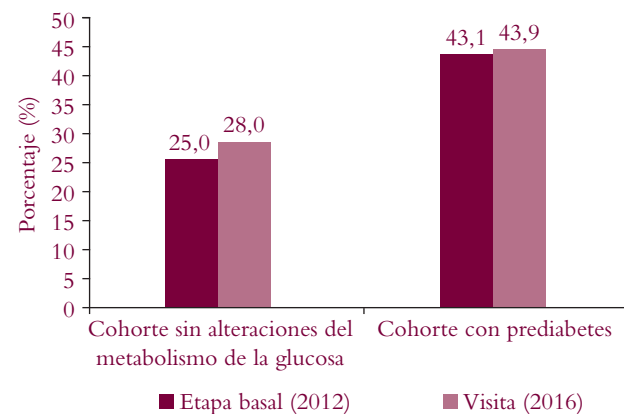
Figura 1. Porcentaje^a de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial^b según cohorte



^a La diferencia entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento es estadísticamente significativa en ambas cohortes ($p < 0,001$ en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y $p = 0,001$ en la cohorte con prediabetes).

^b Hipertensión arterial definida como: presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.

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

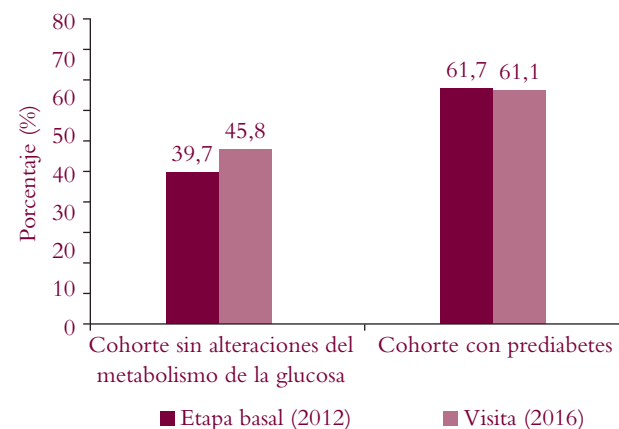


^a La diferencias entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento es estadísticamente significativa en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa ($p = 0,034$).

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

significativo en este último grupo. Además, el porcentaje de sujetos que no desayuna o desayuna de manera incompleta (desayunar solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur) se ha reducido de manera significativa en la cohorte de sujetos con prediabetes. En los hábitos de actividad física no se han producido cambios estadísticamente significativos entre las visitas de 2012 y 2016 en ninguna de las dos cohortes.

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



^a La diferencia entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento es estadísticamente significativa en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa ($p < 0,001$).

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

Al comparar los parámetros analíticos (tabla 6), se puede observar que existen algunas diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones realizadas en la etapa basal y las realizadas en la cuarta visita de seguimiento. Respecto a los valores de 2012, el valor medio de la glucemia en ayunas ha aumentado en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y el valor medio de la HbA_{1c} ha crecido en ambas cohortes. En el perfil lipídico, se observa una disminución estadísticamente significativa, entre las visitas de 2012 y 2016, en los valores medios de colesterol total y c-LDL en ambas cohortes. Igualmente, las cifras de transaminasa glutámico-pirúvica han disminuido de manera estadísticamente significativa en ambas cohortes.

Del total de pacientes con prediabetes en la etapa basal, un 17,5 % ha normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} en las determinaciones realizadas en 2016; es decir, no presenta ningún criterio de prediabetes. En la figura 4 se puede observar que dicho porcentaje es menor (8,7 %) en los pacientes que presentaban ambas alteraciones en 2012. En los pacientes con una sola alteración en la etapa basal, el porcentaje oscila entre el 22,7 % en el grupo que evidenciaba solo alteración de la HbA_{1c} y el 31,9 % en el grupo que presentaba solo alteración de la glucemia.

Incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares

Durante los cuatro primeros años de seguimiento ha aparecido un total de 192 casos de DM2, 11 en sujetos

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

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

Hábitos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
		Etapa basal (2012)	Visita (2016)			Etapa basal (2012)	Visita (2016)	
	<i>n</i>	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	<i>p</i>	<i>n</i>	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	<i>p</i>
Consumo de tabaco	637	19,2	18,1	NS	848	19,6	14,5	0,021
Consumo de alguna cantidad de alcohol	637	64,4	66,6	NS	848	68,0	64,5	0,024
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^a	637	10,2	9,4	NS	848	13,8	9,4	< 0,001
Ausencia de consumo diario de frutas	637	21,4	21,2	NS	848	21,8	20,0	NS
Ausencia de consumo diario de verduras	637	43,2	44,9	NS	848	43,2	46,5	NS
Inactividad física en el tiempo libre	637	22,6	24,0	NS	848	25,9	27,5	NS

^a Desayuno incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.
NS: diferencia no significativa.

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

Parámetros analíticos	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa				Cohorte con prediabetes			
		Etapa basal (2012)	Visita (2016)			Etapa basal (2012)	Visita (2016)	
	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>	<i>n</i>	Media	Media	<i>p</i>
Glucemia en ayunas (mg/dl)	647	87,0	89,7	< 0,001	873	105,0	105,4	NS
HbA _{1c} (%)	640	5,34	5,45	< 0,001	867	5,84	5,88	0,028
PERFIL LIPÍDICO								
Colesterol (mg/dl)	646	211,2	200,9	< 0,001	873	210,4	198,3	< 0,001
c-HDL (mg/dl)	644	58,7	58,3	NS	868	54,5	54,2	NS
c-LDL (mg/dl)	638	129,6	120,2	< 0,001	844	129,2	117,4	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	646	114,8	115,5	NS	871	133,4	138,3	NS
PERFIL HEPÁTICO								
GPT (UI/L)	637	23,3	21,4	0,005	862	27,1	25,0	< 0,001
GGT (UI/L)	604	28,0	28,5	NS	829	34,5	35,9	NS
Hemoglobina (g/dl)	641	14,4	14,4	NS	865	14,5	14,5	NS
Creatinina en plasma (mg/dl)	643	0,83	0,83	NS	869	0,84	0,83	NS
FILTRADO GLOMERULAR								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m ²)	643	90,3	90,0	NS	869	91,2	90,5	NS
Estimación Cockcroft-Gault (ml/min)	632	95,7	93,5	< 0,001	851	103,0	98,5	0,002

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NS: diferencia no significativa.

sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 181 en sujetos con prediabetes (tabla 7). La tasa de incidencia de DM2 es de 0,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con prediabetes. 8 de los 11 casos

de DM2 de la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa aparecieron en hombres.

En la tabla 8 se puede observar que la tasa de incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes es similar en hombres y mujeres y en los diferentes grupos

Figura 4. Porcentaje de sujetos que han normalizado las cifras de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al cuarto año de seguimiento, y porcentaje de sujetos que cumplen criterios de prediabetes o diabetes al cuarto año de seguimiento, en cada grupo de sujetos con prediabetes en la etapa basal

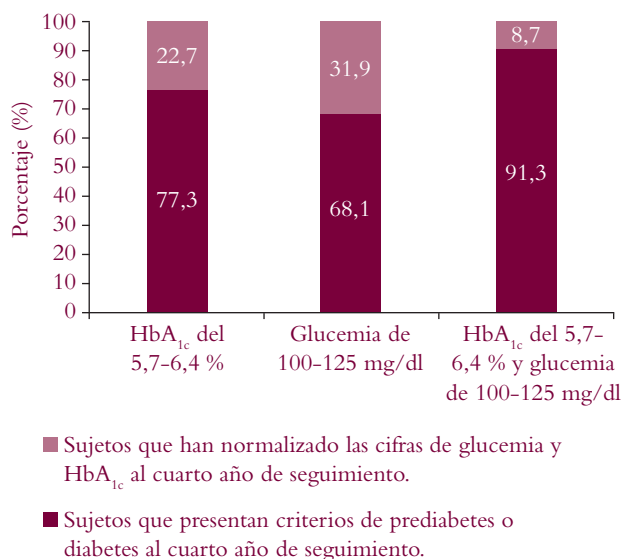


Tabla 7. Tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 al cuarto año de seguimiento en cada cohorte de pacientes

Cohorte	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (100 personas-año)
Pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	11	3119	0,4
Pacientes con prediabetes	181	4122	4,4

de edad. En relación con el tipo de prediabetes, la tasa de incidencia es mayor (7,1 casos por cada 100 personas-año) en el grupo de pacientes con ambas alteraciones (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %), al compararla con los grupos que presentan una sola alteración. La tasa de incidencia de los sujetos que tenían solo la glucemia basal alterada al inicio del estudio es mayor que la tasa observada en el grupo de sujetos con alteración aislada de la HbA_{1c} (2,1 frente a 1,5 casos por cada 100 personas-año).

Un total de 55 pacientes han presentado algún evento cardiovascular durante los cuatro años de seguimiento del estudio PREDAPS, 18 de ellos pertenecen a la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la

glucosa y 37 a la cohorte de sujetos con prediabetes. La tasa de incidencia es de 0,6 y 0,9 casos por cada 100 personas-año, respectivamente. En la tabla 9 se puede observar que en ambas cohortes la tasa de incidencia es mayor en hombres y en el grupo de edad de 65 a 74 años.

Tabla 8. Tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 al cuarto año de seguimiento en la cohorte de sujetos con prediabetes, según sexo, edad y tipo de prediabetes

	Número de casos de diabetes	Personas-año	Tasa de incidencia (100 personas-año)
SEXO			
Mujeres	89	2047	4,3
Hombres	92	2075	4,4
EDAD			
30 a 49 años	31	663	4,7
50 a 64 años	88	2061	4,3
65 a 74 años	62	1398	4,4
TIPO DE PREDIABETES			
HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	17	1170	1,5
Glucemia de 100-125 mg/dl	20	933	2,1
HbA _{1c} del 5,7-6,4 % y glucemia de 100-125 mg/dl	144	2020	7,1

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

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

	Cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa	Cohorte con prediabetes
SEXO		
Ambos sexos	0,6	0,9
Mujeres	0,2	0,5
Hombres	1,0	1,2
EDAD		
30 a 49 años	0,1	0,3
50 a 64 años	0,3	0,6
65 a 74 años	1,4	1,4

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

Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte de sujetos con prediabetes

Los resultados de los análisis bivariantes de los factores sociodemográficos sexo, edad y nivel educativo no sugieren la existencia de asociación estadísticamente significativa entre estos factores y la incidencia de DM2 al cuarto año de seguimiento (tabla 10).

En la tabla 11 se puede observar que los antecedentes familiares de diabetes se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DM2 (HR: 1,45; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,08-1,94). También se asocia a un mayor riesgo el hecho de pertenecer a la categoría de prediabetes que presenta ambas alteraciones (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %), cuya HR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la HbA_{1c} alterada es 5,01 (IC del 95 %: 3,03-8,28).

Tabla 10. Factores sociodemográficos en la etapa basal e incidencia de diabetes en pacientes con prediabetes al cuarto año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
SEXO		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,00	0,75-1,35
EDAD		
30 a 49 años	1,00	-
50 a 64 años	0,92	0,61-1,38
65 a 74 años	0,95	0,62-1,46
NIVEL EDUCATIVO		
Educación inferior a secundaria	1,00	-
Educación secundaria y superior	0,78	0,57-1,07

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Tabla 11. Antecedentes familiares de diabetes y tipo de prediabetes en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes al cuarto año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES		
No	1,00	-
Sí	1,45	1,08-1,94
TIPO DE PREDIABETES		
HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	1,00	-
Glucemia de 100-125 mg/dl	1,45	0,76-2,77
Glucemia de 100-125 mg/dl y HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	5,01	3,03-8,28

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada A_{1c}; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

En los análisis bivariantes de comorbilidad y obesidad (tabla 12), la hipertensión arterial y los niveles bajos de c-HDL muestran asociación con el desarrollo DM2, con HR de 1,78 (IC del 95 %: 1,25-2,52) y 1,61 (IC del 95 %: 1,17-2,20), respectivamente. También se asocia a un mayor riesgo de DM2 la obesidad general (HR: 1,79; IC del 95 %: 1,33-2,40) y la obesidad abdominal (HR: 2,34; IC del 95 %: 1,64-3,33).

Tabla 12. Comorbilidad y obesidad en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes al cuarto año de seguimiento. Análisis bivariable

	HR	IC del 95 %
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial^a		
No	1,00	-
Sí	1,78	1,25-2,52
Hipercolesterolemia^b		
No	1,00	-
Sí	0,95	0,71-1,27
Niveles bajos de c-HDL^c		
No	1,00	-
Sí	1,61	1,17-2,20
Hipetrigliceridemia^d		
No	1,00	-
Sí	1,11	0,72-1,71
OBESIDAD		
General^e		
No	1,00	-
Sí	1,79	1,33-2,40
Abdominal^f		
No	1,00	-
Sí	2,34	1,64-3,33

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

^b Hipercolesterolemia: colesterol total > 200 mg/dl.

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

^d Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos > 200 mg/dl.

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

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

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

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Finalmente, en la tabla 13 puede observarse que la ausencia del consumo diario de frutas se asocia con un mayor riesgo de aparición de esta enfermedad (HR: 1,44; IC del 95 %: 1,04-1,99). Por otro lado, el consumo de alguna cantidad de alcohol se asocia con un riesgo menor (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,54-0,98).

Tabla 13. Hábitos en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes al cuarto año de seguimiento. Análisis bivariante

	HR	IC del 95 %
HÁBITOS		
Tabaquismo		
No	1,00	-
Sí	0,91	0,61-1,36
Consumo de alguna cantidad de alcohol		
No	1,00	-
Sí	0,73	0,54-0,98
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^a		
No	1,00	-
Sí	1,20	0,80-1,80
Ausencia de consumo diario de frutas		
No	1,00	-
Sí	1,44	1,04-1,99
Ausencia de consumo diario de verduras		
No	1,00	-
Sí	0,93	0,69-1,24
Inactividad física		
No	1,00	-
Sí	1,35	0,99-1,85

^a Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Los resultados del análisis multivariable se presentan en la tabla 14. Después de ajustar por todas las variables incluidas en la tabla, los factores que se asocian de manera independiente con mayor riesgo de aparición de DM2 a los cuatro años de seguimiento son tener antecedentes familiares de DM2, la presencia de dos criterios de prediabetes (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %), hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas.

DISCUSIÓN

En la cuarta visita de seguimiento del estudio PREDAPS, el porcentaje de participación ha disminuido con respecto a las visitas de los años 2014 y 2015^{17,18}. Entre las principales razones que han impedido la realización de la visita al total de pacientes incluidos en la etapa basal se encuentran: el traslado de los médicos de Atención Primaria a otro centro de salud, la dificultad para localizar a algunos pacientes que han cambiado de domicilio, la presencia de alguna condición clínica señalada en los criterios de exclusión, el rechazo

Tabla 14. Análisis multivariable de la relación entre diversos factores en la etapa basal e incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes al cuarto año de seguimiento

	HR	IC del 95 %
SEXO (<i>hombre vs. mujer</i>)	1,35	0,96-1,90
EDAD		
30 a 49 años	1,00	
50 a 64 años	0,87	0,56-1,34
65 a 74 años	0,82	0,50-1,32
NIVEL EDUCATIVO		
Educación (<i>secundaria a superior vs. inferior a secundaria</i>)	0,84	0,60-1,18
ANTECEDENTES FAMILIARES		
Diabetes (<i>sí vs. no</i>)	1,39	1,03-1,88
TIPO DE PREDIABETES		
Glucemia de 100-125 mg/dl	1,00	
HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	1,36	0,71-2,61
Glucemia de 100-125 mg/dl y HbA _{1c} del 5,7-6,4 %	4,29	2,58-7,12
COMORBILIDAD		
Hipertensión arterial ^a (<i>sí vs. no</i>)	1,46	1,01-2,11
Hipercolesterolemia ^b (<i>sí vs. no</i>)	1,16	0,86-1,58
Niveles bajos de c-HDL ^c (<i>sí vs. no</i>)	1,50	1,05-2,13
Hipetrigliceridemia ^d (<i>sí vs. no</i>)	0,84	0,52-1,33
OBESIDAD		
General ^e (<i>sí vs. no</i>)	0,98	0,69-1,39
Abdominal ^f (<i>sí vs. no</i>)	1,94	1,27-2,95
HÁBITOS		
Tabaquismo (<i>sí vs. no</i>)	0,82	0,54-1,26
Consumo de alguna cantidad de alcohol (<i>sí vs. no</i>)	0,75	0,53-1,05
Ausencia de desayuno o desayuno incompleto ^g (<i>sí vs. no</i>)	1,13	0,74-1,72
Ausencia de consumo diario de frutas (<i>sí vs. no</i>)	1,61	1,14-2,27
Ausencia de consumo diario de verduras (<i>sí vs. no</i>)	0,82	0,60-1,12
Inactividad física (<i>sí vs. no</i>)	1,12	0,81-1,57

^a Hipertensión arterial: presión arterial sistólica \geq 140 mmHg, o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg, o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos o con antecedentes personales de hipertensión arterial.
^b Hipercolesterolemia: colesterol total $>$ 200 mg/dl.
^c Niveles bajos de c-HDL: c-HDL $<$ 40 mg/dl en hombres y $<$ 50 mg/dl en mujeres.
^d Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos $>$ 200 mg/dl.
^e Obesidad general: índice de masa corporal \geq 30 kg/m².
^f Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura $>$ 102 cm en hombres y $>$ 88 cm en mujeres.
^g Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.
c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

de algunos pacientes a realizar la visita y el abandono del estudio de algún investigador. El grupo de 30 a 49 años de edad tiene el porcentaje más alto de visitas no realizadas. Esto puede deberse a que los cambios de residencia son más frecuentes en edades más jóvenes.

Cambios en las características de los participantes

La prevalencia de hipertensión arterial ha ido en aumento durante los cuatro años de seguimiento. En la cuarta visita, la diferencia con respecto a la prevalencia de la visita de la etapa basal ha alcanzado la significación estadística. También, al igual que en años anteriores, la prevalencia de obesidad ha aumentado, y el cambio es significativo en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa.

En relación con los hábitos de consumo de los pacientes, el consumo de tabaco ha disminuido en ambas cohortes de pacientes; la disminución es estadísticamente significativa en la cohorte de pacientes con prediabetes. También en la cohorte de sujetos con prediabetes se redujo el consumo de alguna cantidad de alcohol. En los hábitos relacionados con la alimentación, se observó una disminución estadísticamente significativa del porcentaje de sujetos con prediabetes que no desayunan o desayunan incompleto.

En cuanto a los parámetros analíticos, el valor medio de la glucemia en ayunas ha aumentado con respecto a los valores registrados en la visita basal, en la cohorte de pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, mientras que el valor medio de la HbA_{1c} se incrementó en ambas cohortes. Por otro lado, en ambas cohortes han disminuido, con respecto a la visita de la etapa basal, los valores medios de colesterol total y c-LDL. Es posible que esta disminución se haya producido como consecuencia de la prescripción terapéutica para la reducción de las cifras de colesterol que reciben el 37,1 % de los pacientes con prediabetes y el 23,5 % de los pacientes sin alteraciones del metabolismo de la glucosa¹⁵.

A los cuatro años de seguimiento, una parte de los pacientes con glucemia basal o con HbA_{1c} alteradas en la etapa basal han normalizado las cifras de glucemia y HbA_{1c} y ya no cumplen los criterios de prediabetes. La reversión al estado de normogluceemia de los pacientes con prediabetes ha sido descrita⁵. En un estudio realizado en sujetos con prediabetes, con la finalidad de valorar el posible efecto de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos en el desarrollo de la enfermedad (The Diabetes Prevention Program), uno de los resultados encontrados fue la normalización de las cifras de glucemia¹⁰. Dicha normalización se observó tanto en los grupos de intervención con

medicación o cambios en el estilo de vida como en los individuos del grupo placebo, quienes no habían modificado su estilo de vida. En el estudio de Baena-Díez et al. realizado en España, en una cohorte de sujetos con glucemia basal alterada, la mitad de los participantes normalizó su glucemia a los 10 años de seguimiento⁹. En un futuro, el estudio de los factores asociados a la reversión a normogluceemia podría ofrecer información útil en el ámbito de la prevención en atención primaria.

Incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 y eventos cardiovasculares

Los resultados de incidencia de DM2 obtenidos al cuarto año de seguimiento del estudio PREDAPS corroboran que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2. A los cuatro años de seguimiento, la tasa de incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes fue 4,4 casos por cada 100 personas-año, 11 veces mayor que la encontrada en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa. Esta tasa es inferior a la incidencia anual estimada por Gerstein et al. en un metanálisis de estudios prospectivos realizados en sujetos con prediabetes⁴. En dicho metanálisis se incluyeron estudios que utilizaron la glucemia basal alterada y/o la intolerancia a la glucosa como criterio de prediabetes. La HbA_{1c} no era criterio de prediabetes para la fecha de realización del metanálisis. La mayor parte de los estudios incluidos utilizó los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en lugar de los establecidos por la ADA, por lo que, al menos para el criterio de glucemia basal alterada, los participantes partían de un riesgo basal más alto. Estudios realizados en España en pacientes con glucemia basal alterada muestran una incidencia anual ligeramente superior a la observada en el grupo de pacientes con glucemia entre 100 y 125 mg/dl del estudio PREDAPS^{7,9}.

El estudio de Heianza et al., que se llevó a cabo en población japonesa y que utilizó los mismos criterios de prediabetes de este estudio, encontró una tasa de incidencia menor que la de la cohorte de sujetos con prediabetes de PREDAPS, concretamente 3,1 casos/100 personas-año en el total de pacientes con prediabetes². Esta diferencia, en principio, podría explicarse por las diferencias porcentuales existentes en la distribución de los sujetos en cada categoría de prediabetes, ya que la presencia de ambas alteraciones se ha asociado con un riesgo mayor de aparición de DM2. En el presente estudio la mitad de los pacientes pertenecía a la categoría de tipo de prediabetes con ambas alteraciones, mientras que en el estudio mencionado con población japonesa solo el 19,6 % de los sujetos incluidos presentaba

ambas alteraciones. Sin embargo, cuando comparamos las tasas de incidencia de ambos estudios para cada tipo de prediabetes, las tasas encontradas en la población japonesa son similares a las encontradas en la población del estudio PREDAPS, tanto en los pacientes con glucemia basal alterada como en los pacientes con HbA_{1c} alterada, pero superiores a la encontrada en la población del PREDAPS si se comparan los sujetos que cumplen ambos criterios de prediabetes. Otro estudio efectuado en población japonesa también informó de tasas de incidencia inferiores a las encontradas en los grupos del PREDAPS³. Dicha diferencia podría estar explicada a causa del uso de un punto de corte inferior para la HbA_{1c} (5,5 %), lo que significa que se estarían comparando con grupos de riesgo más bajo.

La tasa de incidencia varía según el tipo de prediabetes. Los sujetos que en la etapa basal presentaban una de las dos alteraciones aisladas (glucemia de 100-125 mg/dl o HbA_{1c} del 5,7-6,4 %) tienen una tasa de incidencia menor que aquellos que muestran ambas alteraciones analíticas. Resultados similares se han observado en estudios longitudinales que han utilizado la glucemia en ayunas y la HbA_{1c} como criterio de prediabetes^{2,3}. Además, en el PREDAPS la incidencia de DM2 en el grupo con alteración aislada de la HbA_{1c} es menor que la encontrada en el grupo con alteración aislada de la glucemia en ayunas. Este hallazgo se puede constatar también en el estudio de Inoue et al.³ y en el estudio de Heianza et al.².

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

Factores asociados al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la cohorte de sujetos con prediabetes

Los factores que se asociaron de manera independiente a la incidencia de DM2 en la cohorte de sujetos con prediabetes son: tener antecedentes familiares de DM2, la presencia de los dos criterios de prediabetes (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %) al inicio del seguimiento, hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas como factores que aumentan el riesgo de desarrollo de DM2.

En relación con el sexo, aunque la incidencia de DM2 fue mayor en hombres que en mujeres, no se observó una

asociación estadísticamente significativa entre sexo y aparición de DM2 en el análisis bivariable ni tras ajustar por todas las variables. Este hallazgo difiere de los resultados obtenidos al primer año de seguimiento, donde el hecho de ser hombre duplicaba el riesgo de DM2²¹. En este aspecto existe cierta controversia: algunos estudios han encontrado una asociación positiva con alguno de los dos sexos y en otros no se han hallado diferencias en la incidencia entre ambos sexos²². Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM2 son diferentes para hombres y mujeres²³. Se trata de un asunto que habrá que evaluar mediante un análisis desagregado por sexo.

Aunque estudios realizados en España señalan un incremento en la incidencia de DM2 asociado a la edad⁶⁻⁸, en la cohorte de prediabetes de PREDAPS no se observa asociación entre edad e incidencia de DM2 al cuarto año de seguimiento. Otros estudios realizados en sujetos con prediabetes tampoco muestran asociación con la edad^{9,22}.

La presencia de antecedentes familiares de DM2 se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollo de DM2^{24,25}. En la cohorte de sujetos con prediabetes, los resultados obtenidos al cuarto año de seguimiento refuerzan este hecho. Esto pone de relieve, una vez más, la importancia del componente hereditario en la patogenia de la DM2.

En cuanto al tipo de prediabetes, los sujetos que presentan los dos criterios de prediabetes (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %) al inicio del estudio muestran un riesgo 4,3 veces mayor de desarrollar DM2 a los cuatro años de seguimiento, con respecto a aquellos que solo tenían alteración de la HbA_{1c}. Resultados similares se han encontrado en los estudios que han utilizado estos criterios de prediabetes^{2,3}: los grupos de sujetos con ambos criterios al inicio del seguimiento evidenciaron tasas de incidencia de DM2 tres a cinco veces más altas que los grupos de individuos con solo uno de los dos criterios de prediabetes. Por otro lado, el uso combinado de ambos parámetros (glucemia de 100-125 mg/dl y HbA_{1c} del 5,7-6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM2²⁶. Además, Valdés et al. han comparado la exactitud en la predicción de DM2 de los diferentes criterios de prediabetes establecidos actualmente por la ADA y concluyen que la combinación de glucemia basal y HbA_{1c} tiene la mejor capacidad predictiva de DM2²⁷.

Algunos factores como hipertensión arterial, dislipemia y obesidad se han asociado con un mayor riesgo de DM2²⁸⁻³⁰. De hecho, son factores que deben tomarse en cuenta en la

práctica clínica en el momento de cribado de pacientes de alto riesgo de desarrollo de DM2¹. En los pacientes con prediabetes del PREDAPS, tanto ser hipertenso como tener cifras bajas de c-HDL se asoció de manera independiente a una mayor incidencia de DM2 al cuarto año de seguimiento. Sin embargo, no se observó asociación con hipertrigliceridemia, factor de dislipemia más frecuentemente asociado con incidencia de DM2^{28,29}. En relación con la obesidad, aunque ambas medidas (obesidad general y obesidad abdominal) se asociaron con el desarrollo de DM2 en los análisis bivariados, al ajustar por el resto de variables solo la presencia de obesidad abdominal permaneció como factor de riesgo de DM2.

Entre los hábitos estudiados como posibles factores de riesgo de desarrollo de DM2 destaca el hallazgo, por tercer año consecutivo, de la asociación entre ausencia de consumo diario de frutas y una mayor tasa de incidencia de DM2. Un metanálisis realizado en 2014 sobre este aspecto señala la existencia de una asociación inversamente proporcional entre consumo de frutas y DM2; es decir, el consumo de frutas es un factor protector para el desarrollo de DM2³¹. En dicho estudio, los autores efectuaron un análisis de dosis-respuesta de esta asociación y encuentran que el incremento de una ración al día en el consumo de frutas disminuye un 6 % el riesgo de DM2.

Respecto a los hábitos, también es importante señalar que, en los análisis bivariados, el consumo de alguna cantidad de alcohol se asoció de manera significativa con el riesgo de desarrollo de DM2 al cuarto año de seguimiento. Sin embargo, dicha asociación desaparece al ajustar por las demás variables. Algunos estudios que han evaluado esta asociación sugieren que el consumo moderado de alcohol se asocia con una reducción del riesgo de DM2³². Concretamente, se describe una relación en forma de U entre los gramos de etanol consumidos diariamente y la incidencia de DM2, y se señala un riesgo similar para el no consumo y el consumo excesivo.

En resumen, la participación de los pacientes en la cuarta visita de seguimiento ha sido alta. Los resultados obtenidos confirman que la prediabetes es un estado de riesgo aumentado para el desarrollo de DM2. En los sujetos con prediabetes, tener antecedentes familiares de DM2, la presencia de los dos criterios de prediabetes al inicio del seguimiento, hipertensión arterial, niveles bajos de c-HDL, obesidad abdominal y ausencia del consumo diario de frutas son los factores que se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollo de DM2. El seguimiento de ambas cohortes de pacientes en los próximos años permitirá conocer mejor algunos aspectos de la historia natural de la DM2.

AGRADECIMIENTOS

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

***LOS OTROS MIEMBROS DEL GRUPO DE ESTUDIO PREDAPS**

Margarita Alonso (CS De la Eria, Asturias), Beatriz Álvarez (CS Andrés Mellado, Madrid), Fernando Álvarez (CS La Calzada 2, Asturias), J Carlos Álvarez (CS Eras de Renueva, León), María del Mar Álvarez (CS Hereza, Madrid), J. Joaquín Antón (CS Murcia-Centro, Murcia), Oriol Armengol (EAP Poblenou, Barcelona), Sara Artola (CS Hereza, Madrid), Luis Ávila (Consultorio Almachar, Málaga), Carmen Babace (CS Rodríguez Paterna, La Rioja), Lourdes Barutell (CS Andrés Mellado, Madrid), María Jesús Bedoya (CS Hereza, Madrid), Belén Benito (EAP Raval Sud, Barcelona), Beatriz Bilbeny (EAP Raval Sud, Barcelona), Martí Birules (EAP Poblenou, Barcelona), Concepción Blanco (CS Sada, A Coruña), María Isabel Bobé (EAP La Mina, Barcelona), María del Carmen Boente (CS Porriño, Pontevedra), Antonia Borrás (CS Canal Salat, Baleares), Remei Bosch (EAP Girona 2, Girona), María Jesús Brito (CS La Matanza, Las Palmas), J José Cabré (EAP Reus-1, Tarragona), Ainhoa Cambra (CS Arrabal, Zaragoza), Francisco Carbonell (CS Mislata, Valencia), Francisco Carramiñana (CS San Roque de Badajoz, Badajoz), Lourdes Carrillo (CS La Victoria de Acentejo, Santa Cruz de Tenerife), Rafael Colas (CS Santoña, Cantabria), Blanca Cordero (CS Sta. María de Benquerencia, Toledo), Xavier Cos (EAP Sant Martí de Provençals, Barcelona), Gabriel Cuatrecasas (CAP de Sarrià, Barcelona), Cristina De Castro (CS Sta. María de Benquerencia, Toledo), Manuel De la Flor (CS Ntra. Sra. de Gracia, Sevilla), Carlos De la Sen (Consultorio San Gabriel, Alicante), Rosa Mar De Miguel (EAP Pubillas Casas, Barcelona), A. María De Santiago (Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria, Guadalajara), Mercedes Del Castillo (CS Andrés Mellado, Madrid), Javier Díez (CS Tafalla, Navarra), María del Carmen Durán (CS Lavadores Vigo, Pontevedra), Patxi Ezkurra (CS Zumaia, Guipúzcoa), Josep Franch (EAP Raval Sud, Barcelona), Paula Gabriel (EAP Badia del Vallès, Barcelona), Javier Gamarra (CS Medina del Campo Rural, Valladolid), Francisco García (CS Don Benito Este, Badajoz), Luis García-Giralda (CS Murcia Centro, Murcia), María Teresa Gijón (CS Los Yébenes, Madrid), Albert Goday (Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Barcelona), Ángel Gómez (CS Lasarte, Guipúzcoa), J Carles González

(EAP Girona 3, Girona), María González (CS Alcantarilla Sangonera, Murcia), Esteban Granero (CS Vista Alegre Murcia, Murcia), Ángela Trinidad Gutiérrez (CS El Calero, Las Palmas), Félix Gutiérrez (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), Luisa Gutiérrez (CS Beraun, Guipúzcoa), M. Ángel Gutiérrez (CS Ávila Sur Oeste, Ávila), Ana María Hernández (CS El Calero, Las Palmas), Rosario Iglesias (CS Lain Entralgo, Madrid), Jaime Innerarity (CS Hereza, Madrid), Ángeles Jurado (CS Salvador Caballero, Granada), Rafael Llanes (CS Villanueva de la Cañada, Madrid), Flora López (EAP Martorell, Barcelona), Regina López (EAP El Carmel, Barcelona), Riánsares López (CS Artilleros, Madrid), Ángela Lorenzo (CS Alcalá de Guadaíra, Madrid), Carmen Losada (UGC Adoratrices, Huelva), Ramón Macía (CS Roces Montevid, Asturias), José Mancera (CS Ciudad Jardín, Málaga), María José Mansilla (CS Martín de Vargas, Madrid), José Luis Martín (CS Salvador Caballero, Granada), Ana Martínez (EAP El Carmel, Barcelona), F. Javier Martínez (CS Federica Monseny, Madrid), Juan Martínez (CS Yecla, Murcia), María del Carmen Martínez (EAP Raval Sud, Barcelona), Rosario Martínez (CS Oñati, Guipúzcoa), Anna Massana (EAP Raval Sud, Barcelona), Manel Mata (EAP La Mina, Barcelona), María Soledad Mayayo (CS Martín de Vargas, Madrid), J. Javier Mediavilla (CS Burgos Rural, Burgos), Luis Mendo (CS Cadreita, Navarra), J. Manuel Millaruelo (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Alicia Monzón (CS Vecindario, Las Palmas), Ana Moreno (CAP San Roque, Badajoz), Xavier Mundet (EAP El Carmel, Barcelona), Pedro Muñoz (Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Cantabria), Jorge

Navarro (CS Salvador Pau, Valencia), Pedro Nogales (CS Las Águilas, Madrid), J. Carlos Obaya (CS Chopera, Madrid), Cristina Oria (CS Aizarnazabal-Getaria, Guipúzcoa), Francisco J. Ortega (CS Campos-Lampreana, Zamora), Francisca Paniagua (CS Ciudad Jardín, Málaga), José Luis Pardo (CS Orihuela I, Alicante), Francisco Carlos Pérez (CS Martín de Vargas, Madrid), Pedro P. Pérez (CS Mallen, Sevilla), Neus Piulats (EAP Raval Sud, Barcelona), Raquel Plana (CS Ponteareas, Pontevedra), Nuria Porta (CAP Terrassa Sud, Barcelona), Santiago Poveda (CS Jumilla, Murcia), Luis Prieto (CS Cáceres-La Mejostilla, Cáceres), Sol Reixa (CS Arrabal, Zaragoza), Jazmín Ripoll (CS Fuente de San Luis, Valencia), Antonio Rodríguez (EAP Anglès, Girona), J. José Rodríguez (CS Villaviciosa de Odón, Madrid), María de los Ángeles Rollán (CS Los Yébenes, Madrid), María Teresa Rollán (CS Hereza, Madrid), Laura Romera (EAP Raval Nord, Barcelona), Pilar Roura (EAP Badia del Vallès, Barcelona), José F. Rubio (CS Lasarte, Guipúzcoa), Antonio Ruiz (CS Pinto, Madrid), Irene Ruiz (EAP La Torrassa, Barcelona), Manuel A. Ruiz (CS Agost, Alicante), Isabel Sáenz (CS Espronceda, Madrid), Julio Sagredo (CS Los Rosales, Madrid), Alejandro Salanova (CS Fuente de San Luis, Valencia), Manuel Sánchez (CS Vista Alegre Murcia, Murcia), F. Javier Sangrós (CS Torrero La Paz, Zaragoza), Gloria Sanz (CS San José Centro, Zaragoza), Mateu Seguí (UBS Es Castell, Baleares), Josefina Servent Turo (EAP El Carmel, Barcelona), Eduard Tarragó (EAP Bellvitge, Barcelona), Jesús Torrecilla (CS Bombarda-Monsalud, Zaragoza), José Luis Torres (CS Rodríguez Paterina, La Rioja), Mercè Villaró (EAP Terrassa Sud, Barcelona).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
2. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378:147-55.
3. Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:1157-63.
4. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305-12.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
6. Soriguer F, Rojo-Martínez G, Almaraz MC, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Morcillo S, et al. Incidence of type 2 diabetes in southern Spain (Pizarra Study). *Eur J Clin Invest* 2008;38:126-33.
7. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
8. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin Barc* 2000;115:534-9.
9. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Del Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glicemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años: estudio de cohorte. *Med Clin Barc* 2011;136:382-5.
10. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, 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.

11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
12. Costa B, Barrio F, Cabré J-J, Piñol J-L, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
13. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Díez J, et al. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS): fundamentos y metodología. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87:121-35.
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
15. García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Díaz-Redondo A, Artola Menéndez S, Franch Nadal J, Díez J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes Práctica* 2013;(Supl 4):S1-32.
16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
17. Giráldez-García C, Ávila L, Carramiñana F, Torres JL, Bedoya MJ, Mancera J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2015;5:49-96.
18. Giráldez-García C, Paniagua F, Sanz G, Alonso M, Colas R, Ortega FJ, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados del tercer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2016;7:57-112.
19. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
20. Rydén L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:170-6.
21. Giráldez-García C, García-Soidán FJ, Serrano Martín R, Carrillo L, Sangrós González FJ, Franch Nadal J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en atención primaria de salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2014;5:3-17.
22. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
23. Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9.
24. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care* 1996;19:827-30.
25. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000;49:2201-7.
26. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, et al. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32:644-6.
27. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: the Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37:27-32.
28. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, Cameron AJ, Dunstan DW, Colagiuri S, et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2008;31:267-72.
29. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-57.
30. D'Agostino RB, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM, et al. Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2004;27:2234-40.
31. Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
32. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, 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.