

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

Carolina Giráldez-García<sup>1,2</sup>, María del Carmen Gómez<sup>3</sup>, Dulce Suárez<sup>4</sup>, Lucio Gabriel Sánchez<sup>5</sup>, Teresa Mur<sup>6</sup>, Ramón Pujol<sup>7</sup>, Dimas Igual<sup>8</sup>, Fernando Malo<sup>9</sup>, Mercedes Ibáñez<sup>10</sup>, María Teresa Marín<sup>11</sup>, Pilar Buil<sup>12</sup>, Ana Casorrán<sup>13</sup>, Rosario Serrano<sup>14</sup>, Francisco Javier García-Soidán<sup>15</sup>, Enrique Regidor<sup>1,16,17</sup>; en nombre del Grupo de Estudio PREDADS\*

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

### RESUMEN

**Introducción.** En 2012, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) inició el estudio PREDAPS con la finalidad de determinar la incidencia de diabetes 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<sub>1c</sub>) 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<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>) del 5,7-6,4 %<sup>1</sup>.

Diversos estudios han señalado el estado de prediabetes como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2<sup>2,3</sup>. Se ha estimado que entre un 5 y un 10 % de los individuos considerados prediabéticos desarrollan DM2 cada año<sup>4</sup> y que el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida<sup>5</sup>. Estudios longitudinales realizados en España con la finalidad de determinar factores de riesgo asociados a la incidencia de DM2 también coinciden en señalar las diferentes categorías de prediabetes como factores fuertemente predictores de su aparición<sup>6-8</sup>. 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<sup>4,9</sup>. Algunos estudios han demostrado que intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida realizadas en personas con alto riesgo de desarrollo de DM2 pueden reducir la incidencia o retrasar su aparición<sup>10-12</sup>.

Dada la importancia que tiene la identificación de sujetos con prediabetes como grupo de riesgo de desarrollo de 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 complicaciones<sup>13</sup>.

El estudio PREDAPS se ha diseñado como un estudio observacional y prospectivo que pretende evaluar anualmente, durante al menos cinco años, a un total de 2022 participantes. Estos sujetos fueron seleccionados durante el año 2012 por 125 médicos de Atención Primaria en los centros de Atención Primaria de Salud de 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> < 5,7 %<sup>14</sup>. Durante la entrevista en la etapa basal se recogió información de cada participante sobre antecedentes médicos familiares y personales, tratamiento farmacológico, hábitos de alimentación y 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<sub>1c</sub> alterada y el resto (51,9 %) presentaba ambos parámetros alterados. Con respecto a los sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, los sujetos con prediabetes 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.<sup>15</sup>.

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](http://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<sub>1c</sub>, perfil lipídico (colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL] y triglicéridos), perfil hepático (transaminasa glutámicooxalacética, transaminasa glutamicopirúvica, gammaglutamil 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-Gault<sup>16</sup>.
- **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/m<sup>2</sup>, y con obesidad abdominal si la circunferencia de la cintura era mayor de 102 cm en hombres o mayor de 88 cm en mujeres. En relación con el hábito tabáquico, cada paciente se asignó a una de las dos siguientes categorías: fumador, si fumaba (diaria o no diariamente), y no fumador, si era exfumador o nunca había fumado. Con respecto al consumo de alcohol, cada paciente se clasificó en dos categorías: consumidor de alguna cantidad de alcohol, si bebía alcohol diaria o no diariamente, y no consumidor de alcohol, si nunca había bebido alcohol o si bebía pero dejó de hacerlo. Por lo que se refiere a los hábitos alimentarios, se consideró ausencia de desayuno o desayuno incompleto cuando el paciente decía que no desayunaba o que desayunaba diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur. Se clasificó la frecuencia de consumo de frutas y la frecuencia de consumo de verduras en dos categorías: ausencia y presencia de consumo diario. Finalmente, se consideró que un sujeto no realizaba actividad física si no hacía ejercicio debido a que ocupaba el tiempo libre en actividades completamente sedentarias.

Durante la visita de seguimiento se consideró que un paciente había desarrollado 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<sub>1c</sub> 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 corresponda. 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<sub>1c</sub> 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 (%)
<b>SEXO</b>								
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
<b>EDAD</b>								
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

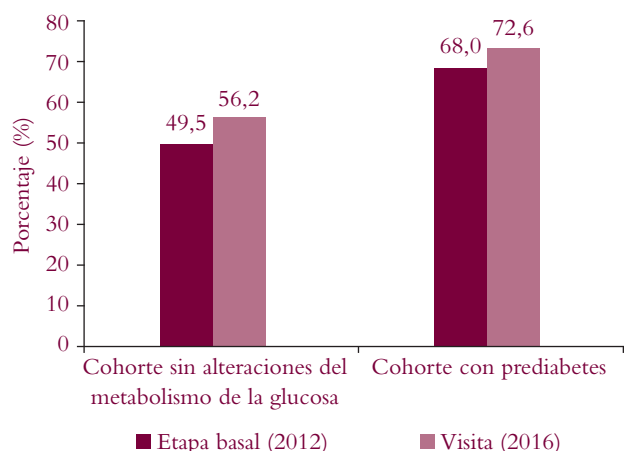
Tipo de prediabetes	Etapa basal (2012)		Cuarto año de seguimiento (2016)					
			Visita realizada		Fallecidos		Visita no realizada	
	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)	<i>n</i>	Porcentaje (%)
HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %	316	100,0	245	77,5	7	2,2	64	20,3
Glucemia de 100-125 mg/dl	254	100,0	192	75,6	6	2,4	56	22,0
HbA <sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>: 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

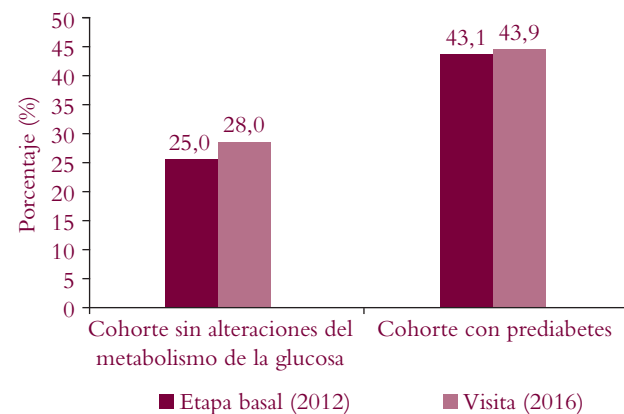
**Figura 1.** Porcentaje<sup>a</sup> de participantes del estudio PREDAPS con hipertensión arterial<sup>b</sup> según cohorte



<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Hipertensión arterial definida como: 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.

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

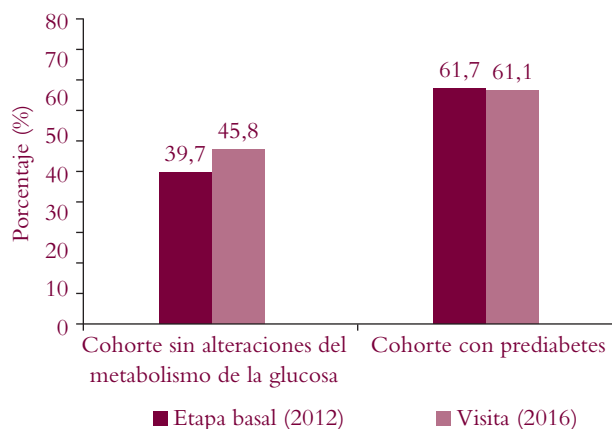


<sup>a</sup> La diferencias entre la estimación de la etapa basal y la estimación de la visita de seguimiento es estadísticamente significativa en la cohorte sin alteraciones del metabolismo de la glucosa ( $p = 0,034$ ).

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

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<sup>a</sup> de participantes del estudio PREDAPS con obesidad abdominal<sup>b</sup> según cohorte



<sup>a</sup> 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 ( $p < 0,001$ ).

<sup>b</sup> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 <sub>1c</sub> (%)	640	5,34	5,45	< 0,001	867	5,84	5,88	0,028
<b>PERFIL LIPÍDICO</b>								
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
<b>PERFIL HEPÁTICO</b>								
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
<b>FILTRADO GLOMERULAR</b>								
Estimación MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NS: diferencia no significativa.

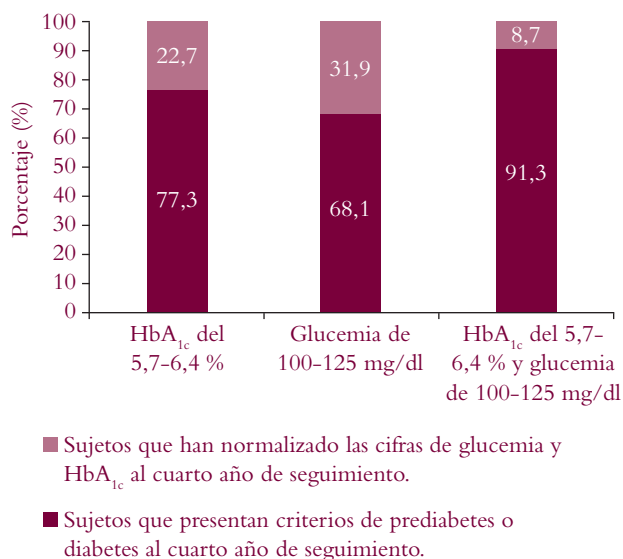
sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y 181 en sujetos con prediabetes (tabla 7). La tasa de incidencia de DM2 es de 0,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa y de 4,4 casos por cada 100 personas-año en la cohorte de sujetos con 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<sub>1c</sub>) 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> (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)
<b>SEXO</b>			
Mujeres	89	2047	4,3
Hombres	92	2075	4,4
<b>EDAD</b>			
30 a 49 años	31	663	4,7
50 a 64 años	88	2061	4,3
65 a 74 años	62	1398	4,4
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>			
HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %	17	1170	1,5
Glucemia de 100-125 mg/dl	20	933	2,1
HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 % y glucemia de 100-125 mg/dl	144	2020	7,1

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

**Tabla 9.** Tasa de incidencia (casos por cada 100 personas-año) de eventos cardiovasculares<sup>a</sup> 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
<b>SEXO</b>		
Ambos sexos	0,6	0,9
Mujeres	0,2	0,5
Hombres	1,0	1,2
<b>EDAD</b>		
30 a 49 años	0,1	0,3
50 a 64 años	0,3	0,6
65 a 74 años	1,4	1,4

<sup>a</sup>Evento 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<sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %), cuya HR con respecto a los sujetos con prediabetes que solo tenían la HbA<sub>1c</sub> 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 %
<b>SEXO</b>		
Mujer	1,00	-
Hombre	1,00	0,75-1,35
<b>EDAD</b>		
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
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>		
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 %
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE DIABETES</b>		
No	1,00	-
Sí	1,45	1,08-1,94
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>		
HbA <sub>1c</sub> 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 <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %	5,01	3,03-8,28

HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada A<sub>1c</sub>; 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 %
<b>COMORBILIDAD</b>		
<b>Hipertensión arterial<sup>a</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,78	1,25-2,52
<b>Hipercolesterolemia<sup>b</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	0,95	0,71-1,27
<b>Niveles bajos de c-HDL<sup>c</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,61	1,17-2,20
<b>Hipetrigliceridemia<sup>d</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,11	0,72-1,71
<b>OBESIDAD</b>		
<b>General<sup>e</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	1,79	1,33-2,40
<b>Abdominal<sup>f</sup></b>		
No	1,00	-
Sí	2,34	1,64-3,33

<sup>a</sup> 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.

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

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

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

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

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

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

HbA<sub>1c</sub>: 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 %
<b>HÁBITOS</b>		
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 <sup>a</sup>		
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

<sup>a</sup> 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<sub>1c</sub> 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<sup>17,18</sup>. 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
<b>EDAD</b>		
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
<b>NIVEL EDUCATIVO</b>		
Educación ( <i>secundaria a superior vs. inferior a secundaria</i> )	0,84	0,60-1,18
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>		
Diabetes ( <i>sí vs. no</i> )	1,39	1,03-1,88
<b>TIPO DE PREDIABETES</b>		
Glucemia de 100-125 mg/dl	1,00	
HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %	1,36	0,71-2,61
Glucemia de 100-125 mg/dl y HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %	4,29	2,58-7,12
<b>COMORBILIDAD</b>		
Hipertensión arterial <sup>a</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,46	1,01-2,11
Hipercolesterolemia <sup>b</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,16	0,86-1,58
Niveles bajos de c-HDL <sup>c</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,50	1,05-2,13
Hipetrigliceridemia <sup>d</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	0,84	0,52-1,33
<b>OBESIDAD</b>		
General <sup>e</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	0,98	0,69-1,39
Abdominal <sup>f</sup> ( <i>sí vs. no</i> )	1,94	1,27-2,95
<b>HÁBITOS</b>		
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 <sup>g</sup> ( <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

<sup>a</sup> 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.  
<sup>b</sup> Hipercolesterolemia: colesterol total  $>$  200 mg/dl.  
<sup>c</sup> Niveles bajos de c-HDL: c-HDL  $<$  40 mg/dl en hombres y  $<$  50 mg/dl en mujeres.  
<sup>d</sup> Hipetrigliceridemia: triglicéridos séricos  $>$  200 mg/dl.  
<sup>e</sup> Obesidad general: índice de masa corporal  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.  
<sup>f</sup> Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura  $>$  102 cm en hombres y  $>$  88 cm en mujeres.  
<sup>g</sup> Desayunar incompleto: desayunar diariamente solo café, leche, té, chocolate, cacao o yogur.  
c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; 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<sub>1c</sub> 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 glucosa<sup>15</sup>.

A los cuatro años de seguimiento, una parte de los pacientes con glucemia basal o con HbA<sub>1c</sub> alteradas en la etapa basal han normalizado las cifras de glucemia y HbA<sub>1c</sub> y ya no cumplen los criterios de prediabetes. La reversión al estado de normoglucemia de los pacientes con prediabetes ha sido descrita<sup>5</sup>. 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 glucemia<sup>10</sup>. Dicha normalización se observó tanto en los grupos de intervención con

medicación o cambios en el estilo de vida como en los individuos del grupo placebo, quienes no habían modificado su estilo de vida. En el estudio de Baena-Díez et al. realizado en España, en una cohorte de sujetos con glucemia basal alterada, la mitad de los participantes normalizó su glucemia a los 10 años de seguimiento<sup>9</sup>. En un futuro, el estudio de los factores asociados a la reversión a normoglucemia podría ofrecer información útil en el ámbito de la prevención en atención primaria.

### **Incidencia de 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 prediabetes<sup>4</sup>. 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<sub>1c</sub> 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<sup>7,9</sup>.

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 prediabetes<sup>2</sup>. 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<sub>1c</sub> 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 PREDAPS<sup>3</sup>. Dicha diferencia podría estar explicada a causa del uso de un punto de corte inferior para la HbA<sub>1c</sub> (5,5 %), lo que significa que se estarían comparando con grupos de riesgo más bajo.

La tasa de incidencia varía según el tipo de prediabetes. Los sujetos que en la etapa basal presentaban una de las dos alteraciones aisladas (glucemia de 100-125 mg/dl o HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> como criterio de prediabetes<sup>2,3</sup>. Además, en el PREDAPS la incidencia de DM2 en el grupo con alteración aislada de la HbA<sub>1c</sub> es menor que la encontrada en el grupo con alteración aislada de la glucemia en ayunas. Este hallazgo se puede constatar también en el estudio de Inoue et al.<sup>3</sup> y en el estudio de Heianza et al.<sup>2</sup>.

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

### **Factores asociados al desarrollo de diabetes 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<sub>1c</sub> 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 DM2<sup>21</sup>. En este aspecto existe cierta controversia: algunos estudios han encontrado una asociación positiva con alguno de los dos sexos y en otros no se han hallado diferencias en la incidencia entre ambos sexos<sup>22</sup>. Por otro lado, Meisinger et al. han señalado que algunos factores asociados al desarrollo de DM2 son diferentes para hombres y mujeres<sup>23</sup>. 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 edad<sup>6-8</sup>, 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<sup>9,22</sup>.

La presencia de antecedentes familiares de DM2 se ha relacionado con un riesgo mayor de desarrollo de DM2<sup>24,25</sup>. 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. Resultados similares se han encontrado en los estudios que han utilizado estos criterios de prediabetes<sup>2,3</sup>: los grupos de sujetos con ambos criterios al inicio del seguimiento 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<sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %) ha demostrado ser útil para predecir la DM2<sup>26</sup>. 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<sub>1c</sub> tiene la mejor capacidad predictiva de DM2<sup>27</sup>.

Algunos factores como hipertensión arterial, dislipemia y obesidad se han asociado con un mayor riesgo de DM2<sup>28-30</sup>. 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 DM2<sup>1</sup>. 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<sup>28,29</sup>. En relación con la obesidad, aunque ambas medidas (obesidad general y obesidad abdominal) se asociaron con el desarrollo de DM2 en los análisis bivariantes, 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 DM2<sup>31</sup>. 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 bivariantes, 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 DM2<sup>32</sup>. 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 Montevel, 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.