

ARTÍCULO ESPECIAL

Consignas para la prevención de la diabetes tipo 2 en atención primaria de salud. El dilema del estado prediabético

B. Costa

Grupos de investigación ITG y PREDIAP. Dirección de Atención Primaria Reus-Altebrat. Institut Català de la Salut. Reus, Tarragona.

Definiciones y consideraciones generales

Las alteraciones de la homeostasis glucídica son un conjunto de anomalías del metabolismo hidrocarbonado situadas en la amplia franja intermedia entre normalidad y diabetes mellitus tipo 2. Esta denominación incluye en la actualidad dos categorías: la intolerancia a la glucosa (ITG) y la glucemia basal alterada (GBA)¹⁻⁴. La ITG es la categoría más antigua, habiendo transcurrido 20 años desde su primera mención². Concerne a los sujetos con glucemia a las 2 horas (G2h) de una sobrecarga, curva o prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mM). Esta definición fue matizada y ratificada en 1985 por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. En 1997 la American Diabetes Association (ADA) añadió la nueva categoría de GBA para sujetos con glucemia basal de 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mM), en teoría equivalente a la ITG, pero con la supuesta ventaja de identificarse sin necesidad de sobrecarga oral⁴. Los rasgos fenotípicos clínicos (edad, sexo, índice de masa corporal) y biológicos (glucemia, insulina y marcadores de riesgo arteriosclerótico) de los individuos con uno u otro trastorno probablemente difieren según la muestra de población analizada (población

general o de alto riesgo para la diabetes). Sin embargo, la ITG y la GBA comparten un riesgo común de progresión hacia la diabetes y la enfermedad cardiovascular⁴⁻⁶. Esta doble circunstancia confiere un notable potencial de prevención primaria a toda intervención sanitaria sobre este colectivo.

Diagnóstico de diabetes, intolerancia a la glucosa y glucemia basal alterada

Demostrar la hiperglucemia, bien sea en ayunas (estado hiperglucémico basal) o tras la sobrecarga con glucosa oral (estado hiperglucémico posprandial) es imprescindible para establecer un diagnóstico⁷. Para ambos estados la OMS fijó el punto de corte diagnóstico de diabetes en 140 mg/dl (7,8 mM) y 200 mg/dl (11,1 mM), respectivamente². Desde la óptica de la prevención, la diabetes probablemente representa un estadio tardío de alto riesgo micro y macrovascular, habitualmente irreversible cuando suele ser diagnosticada, donde sólo es factible la prevención secundaria o terciaria (aunque a veces no es poco). La OMS no definió una categoría diagnóstica ante una glucemia basal entre 110 mg/dl (6,1 mM) (límite alto de la normalidad estadística) y 140 mg/dl (7,8 mM) (inicio del intervalo de diabetes). En estos casos recomendó diagnosticar por medio de una PTOG sistemática (0-2 h, 75 g), prevalecién-

do el diagnóstico mediante la G2h sobre la basal (G2h < 140 mg/dl [7,8 mM] = tolerancia normal; 140-200 mg/dl [7,8-11,1 mM] = ITG; ≥ 200 mg/dl [11,1 mM] = diabetes). Paradójicamente, el uso de esta prueba no arraigó nunca en la atención primaria española, tal vez por incomodidad, falta de información o por problemas de infraestructura. En la actualidad, el número de curvas solicitadas a individuos con glucemia basal fronteriza es notablemente bajo. Los sondeos de base poblacional han evidenciado que la práctica totalidad de sujetos con glucemia en ayunas mayor de 140 mg/dl tienen una G2h ≥ 200 mg/dl. Por el contrario, tan sólo la tercera o cuarta parte de los individuos con G2h ≥ 200 mg/dl tienen glucemia en ayunas mayor de 140 mg/dl. Ya desde esta óptica meramente estadística, parece claro que mantener ese punto basal de corte demora el diagnóstico^{4,8,9}. Desde la perspectiva clínica, la OMS eligió ambos puntos por su alto riesgo de manifestaciones tardías específicas microvasculares (retinianas y renales). Este riesgo está plenamente confirmado para G2h ≥ 200 mg/dl, pero también con cifras de glucemia basal claramente inferiores a 140 mg/dl. Nuevamente el punto basal de corte no se corresponde con el posprandial, en este caso respecto a la problemática microvascular específica⁸⁻¹⁰.

A partir de ambos argumentos, los expertos de la ADA redujeron a 126 mg/dl (7 mM) la glucemia

basal diagnóstica de diabetes¹¹. Aunque los epidemiólogos europeos (Grupo DECODE) aceptan actualmente esta norma, insisten en retener la PTOG y su clásico punto G2h^{12,13}. Cualquier estudio sobre prevención primaria ha de tener en cuenta ambas recomendaciones en la inclusión de casos libres de toda sospecha de diabetes, y para tener una clara noción de los nuevos casos incidentes de diabetes a lo largo del estudio. En cuanto a los estadios prediabéticos, el intervalo de GBA de 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mM) define un estado intermedio entre la glucemia basal normal (< 110 mg/dl = 6,1 mM) y la diabetes (≥ 126 mg/dl = 7 mM). Se establece un claro paralelismo entre diagnósticos por glucemia basal (normal, alterada y diabetes) y por PTOG (tolerancia oral normal, ITG y diabetes)¹⁴. Como la sobrecarga oral no se ha contraindicado formalmente, se sabe que la GBA incluye individuos con tolerancia oral normal, ITG y diabetes en proporción variable. Por ejemplo, en México la GBA contiene una mayor proporción de ITG y diabetes que en Japón^{15,16}. Por el contrario, más de un 50% de los individuos con ITG tienen una glucemia basal absolutamente normal, sugiriendo que el deterioro de la glucemia posprandial precede al deterioro de la glucemia basal¹⁷. Se deduce fácilmente que ambas categorías no identifican a las mismas personas con riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular. Igualmente, también se podría suponer que el estadio evolutivo de los individuos con GBA e ITG no es idéntico. Tal vez por ello la concordancia estadística entre ambas categorías es realmente baja (índice $\kappa < 0,2$ o porcentajes de superposición diagnóstica del 20-30%)^{17,18}.

Prevalencia de alteraciones del metabolismo glucídico

La prevalencia de ITG es elevada en la población general^{19,20}. En

Estados Unidos afecta al 11% de los individuos de 20-74 años y en el Reino Unido al 17% de 40-65^{21,22}. En España, los índices del País Vasco (10,4%) y León (10,3%) son similares, pero en Cataluña la ITG incluye al 11,6% de la población de 30-89 años²³⁻²⁵. La relación porcentual entre ITG y diabetes informa sobre el impacto de esta enfermedad, por lo que una relación de 2:1 en los sondeos poblacionales españoles augura una notable incidencia futura de diabetes en este país. De la misma forma, la prevalencia de ITG aumenta con la edad, la obesidad, el sedentarismo y, pese a ciertas variaciones raciales, con la adquisición de estilos de vida occidentales.

Un análisis en atención primaria de salud siempre entraña un sesgo de selección, pero es el escenario de las intervenciones preventivas y apenas se dispone de estudios epidemiológicos. En este ámbito, la prevalencia estimada de ITG es netamente superior (14,7%) usando sistemas de búsqueda oportunitista²⁶. Mediante detección selectiva por factores de riesgo (obesidad, antecedentes familiares de diabetes, consumo de fármacos con capacidad hiperglucemiantes, anomalía glucémica previa), la cifra se sitúa en torno al 27%, según nuestros propios datos²⁷.

Todavía es escasa la información disponible sobre la GBA en este ámbito, pero su prevalencia en Cataluña se ha estimado en el 18%²⁸. Seleccionando estrictamente individuos no diagnosticados con factores de riesgo asciende al 25% y se aproxima a la ITG²⁹.

Etiopatogenia de las alteraciones del metabolismo glucídico

Todavía se debate acerca del papel relativo de la resistencia periférica a la insulina (o su sinónimo, la reducción de la sensibi-

lidad a la insulina) y la disfunción betacelular pancreática en el origen de la diabetes tipo 2. Ambos fenómenos se evalúan mediante indicadores como insulinemia, proinsulinemia o péptido-c, cuya medición ha estado hasta hace pocos años muy influida por las técnicas de laboratorio³⁰. Tal vez por ello durante los años ochenta se señaló a la hiperinsulinemía como marcador de resistencia a la insulina e inductora de ITG y diabetes³¹. Es probable que la hiperinsulinemía prediga la alteración homeostática, pero no explica por qué precisamente los intolerantes con insulinemias más bajas son los que más progresan hacia la diabetes³².

En la década de los noventa, una mayor fiabilidad de las técnicas de laboratorio relanzó el papel etiopatogénico de una función anómala de la célula beta pancreática. Así, un defecto primario en la primera fase de la insulinosecretión (asociado a una menor supresión de la producción hepática de glucosa) induciría la hiperinsulinemía³³⁻³⁵. En un estudio reciente el incremento de los niveles de proinsulina (marcador funcional de la célula beta) predijo la progresión hacia la diabetes desde la ITG³⁶. Este hallazgo sugiere que la disfunción betacelular, más que la resistencia a la insulina, es la responsable de un metabolismo glucídico alterado previo a la diabetes.

En esos y otros estudios se documenta que los sujetos con GBA tienen menor sensibilidad a la insulina que los individuos con ITG y éstos menor respuesta aguda insulinosecretora que los GBA. La hiperglucemia basal y tras sobrecarga expresarían trastornos emparentados pero diferentes. Como la sobrecarga oral valora ambos parámetros, eliminar esta prueba menosciparía el riesgo imputable a la G2h en sujetos planamente susceptibles de medidas preventivas.

Metabolismo glucídico alterado y riesgo de diabetes

Aunque la ITG es una situación inestable, influida por el estrés, tan sólo existen tres posibilidades evolutivas tras su diagnóstico: o bien se mantiene la situación (ITG persistente), o se produce una restitución a la normalidad (ITG transitoria) o acontece la diabetes (ITG en progresión)⁵. La reversibilidad es tan característica de la ITG como el desarrollo de diabetes.

El índice de conversión de ITG a diabetes oscila desde el 1,5% anual en el estudio de Bedford (Reino Unido) hasta el 13,8% en el estudio de Hoorn (Países Bajos), con una estimación media razonable del 6-7%³⁷⁻³⁹. Es lógico que estos índices se hayan investigado en la población general, pero aumentan notablemente en la población seleccionada por factores de riesgo. En nuestra población de Reus y Tarragona, el índice fue del 21% tras el primer año, ascendió hasta el 28% (14% anual) tras el segundo y hoy sabemos que la incidencia media anual de diabetes en los individuos con ITG, después de más de 4 años de seguimiento, es de un 14,2%. La figura 1 ilustra la incidencia anual acumulada durante el seguimiento de 243 sujetos de alto riesgo para la diabetes, 137 con ITG y 106 con tolerancia normal en el cribado a lo largo del Estudio ITG llevado a cabo en estas demarcaciones.

Los factores determinantes de la progresión son clínicos (envejecimiento, obesidad, ganancias de peso) y también epidemiológicos (prevalencia de diabetes en la población de referencia)⁴⁰. La propia intolerancia a la glucosa es un factor de riesgo. Se ha comprobado que incluso los sujetos con ITG transitoria tienen mayor incidencia de diabetes con o sin complicaciones establecidas⁴¹. Como la hiperglucemia posprandial suele preceder a la basal, la G2h ten-

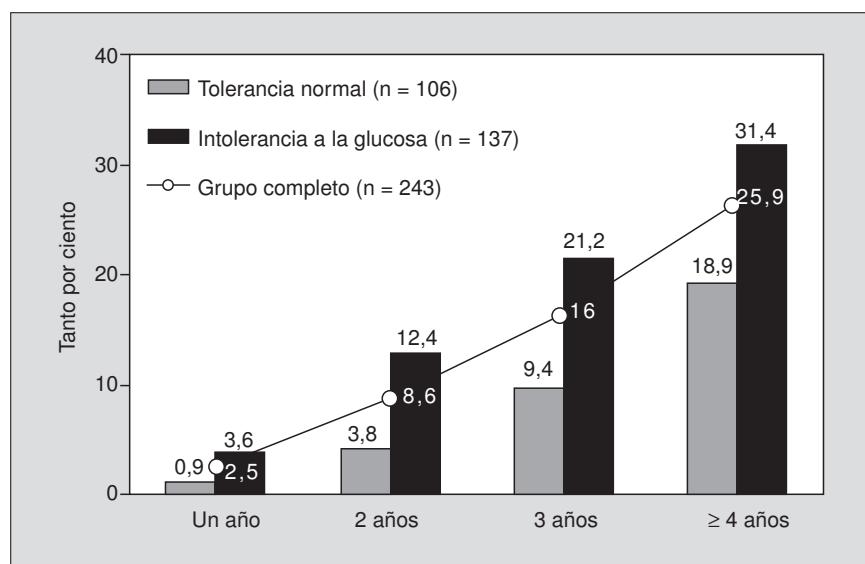


Figura 1. Incidencia anual acumulada de diabetes durante el Estudio ITG Reus-Tarragona. La línea expresa la incidencia en el grupo completo de alto riesgo durante el seguimiento, resaltando mediante puntos rotulados el tanto por ciento al completar cada período anual. Las columnas expresan las diferencias en la incidencia según el diagnóstico en el cribado, tolerancia normal o intolerancia a la glucosa (ITG).

dría valor predictivo sobre la progresión a diabetes. También se ha otorgado esta capacidad al incremento de la glucemia basal y la glucohemoglobina HbA_{1c} a partir de un punto de corte⁴².

Respecto a la GBA, los datos del Estudio Prospectivo de París sugieren que el riesgo de diabetes a 3 años vista es mayor en varones de mediana edad con glucemia basal > 110 mg/dl (6,1 mM)^{43,44}. Esta categoría diagnóstica seguramente detecta un menor número de sujetos predispuestos a la diabetes, pero su uso no afectaría ostensiblemente el riesgo real para desarrollarla⁴⁵⁻⁴⁷. De hecho, si la GBA es un estadio de deterioro metabólico más tardío y heterogéneo que la ITG, posiblemente sea un indicador más específico de la incidencia de diabetes, pero mucho menos sensible que la ITG. En realidad, para conocer el riesgo real de diabetes inherente a esta categoría, convendría individualizar la GBA genuina, pura o aislada, descartando aquellos individuos que, además de una

GBA, asocian trastornos de la tolerancia oral (ITG o diabetes) susceptibles de maquillar el riesgo imputable sólo a la GBA. Sin embargo, la ITG parece definir un mayor potencial de conversión en diabetes que la GBA en la población general^{48,49}.

Dejando a un lado las especulaciones, si esta nueva categoría GBA es lo que parece (un estadio evolutivo tal vez más avanzado que la ITG), sería también razonable una intervención preventiva en estos individuos.

Metabolismo glucídico alterado y riesgo cardiovascular

La relación entre diabetes, arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular es sobradamente conocida (manifestaciones tardías macrovasculares o macroangiopatía diabética), aunque no se trata de complicaciones específicas de la enfermedad (obesidad, hipertensión, dislipemia, tabaquismo). Recientemente se ha confirmado que sujetos con hiperglucemia in-

ferior al límite diabético (disglucemia) propenden también hacia la arteriosclerosis y asocian marcadores de riesgo como la microalbúminuria o la hipertrigliceridemia (macroangiopatía disglucémica)⁶. El riesgo macrovascular precedería al microvascular en estos sujetos predispuestos a la diabetes mellitus.

En este sentido, ambos estados prediabéticos (GBA e ITG) incluyen estigmas del síndrome de resistencia a la insulina conectando su etiopatogenia con la del síndrome X⁵⁰⁻⁵². Según parece, no sólo se trataría de un riesgo potencial porque diversas alteraciones macroscópicas han podido ser evidenciadas mediante técnicas especiales de estudio de la pared vascular⁵³.

El efecto aterogénico se había atribuido clásicamente a la hiperinsulinemia, pero posteriormente se ha investigado la influencia aislada de la hiperglucemia. En el estudio prospectivo de París, la mortalidad cardiovascular fue superior en individuos con glucemia basal de 105-125 mg/dl (5,8-6,9 mM) y datos similares se observan en el estudio de Honolulu y otros afines⁵⁴. Cifras de hiperglucemia basal o posprandial incluso menores que los intervalos de GBA e ITG se han relacionado con un aumento lineal de la problemática cardiovascular, al igual que sucede con otros factores clásicos de riesgo (edad, tabaco, hipertensión, dislipemia)⁶. En consecuencia, la prevención primaria se ha de orientar a reducir tanto la hiperglucemia (posprandial y basal) como la hiperinsulinemia. Precisamente, el estudio epidemiológico multinacional europeo DECODE llamó la atención sobre la falta de previsión de las nuevas normas ADA sobre el riesgo macroangiopático^{12,13}. Los datos procedentes de 20 poblaciones sugieren que la mortalidad por diabetes está más relacionada con la G2h que con la basal. Un estudio reciente en Japón (Funagata)

evaluó a 6,5 años la mortalidad de una cohorte de individuos con alteraciones de la homeostasis glucídica. La mortalidad de origen cardiovascular fue notablemente superior en sujetos con hiperglucemia posprandial, cuyo riesgo no se hubiera evidenciado en ausencia de una PTOG⁵⁵. Estas diferencias no son tan notorias entre sujetos con alto riesgo de diabetes. Aunque la categoría de GBA es heterogénea, será muy útil si realmente selecciona individuos con un riesgo macrovascular similar a la ITG. En un estudio previo con población de alto riesgo, comprobamos que los individuos diagnosticados de ITG o GBA asocian un riesgo cardiovascular similar bajo las condiciones del estudio de Framingham. Este estudio de nuestro grupo reveló además un patrón lipídico más aterogénico si se asocian GBA e ITG en el mismo sujeto⁵⁶. De todas formas, aclararlo exige valorar la incidencia de episodios cardiovasculares, y aunque los grupos del Rabal Sud e ITG en Reus y Tarragona ya iniciaron un registro minucioso, todavía es pronto para emitir resultados.

Homeostasis glucídica alterada e intervención no farmacológica

Todavía no existe un consenso internacional sobre si estas alteraciones son simplemente factores de riesgo o una verdadera enfermedad tributaria de tratamiento. Ciertos autores de prestigio afirman con rotundidad que la ITG es una auténtica enfermedad⁵⁰. Sin embargo, las posibilidades terapéuticas irían desde la intervención no farmacológica hasta utilizar insulina para lograr un reposo funcional de la célula beta⁵⁷. La intervención no farmacológica incluye medidas dietéticas, cambios en el estilo de vida y la vigilancia de factores de riesgo (tabaco, sobrepeso, sedentarismo, hipertensión, lípidos e hiperglucemia),

similares a las recomendadas para la diabetes ya establecida. Aunque se habían publicado resultados contradictorios, el estudio DaQing (China) y el programa de intervención finlandés DPS (Diabetes Prevention Study) ratifican su efectividad reduciendo la incidencia de diabetes^{58,59}. La mayor crítica de la intervención no farmacológica es el incumplimiento a largo plazo y su mayor ventaja la inocuidad. Tan sólo fundamentándose en el sentido común, el consejo dietético y educativo es insoslayable en cualquier proyecto de prevención primaria de la diabetes. Además, también se ha recomendado su empleo para sujetos con GBA porque no intervenir propicia una mortalidad cardiovascular incluso superior que en los intolerantes a la glucosa, a los que, al menos, se les insiste en estos cambios higiénicos y dietéticos⁶⁰.

Probablemente, estas medidas son necesarias, pero no son suficientes a medio y largo plazo en nuestro medio: la atención primaria española. Durante el desarrollo del Estudio ITG se aplicó un programa de educación sanitaria continuada sobre dieta, ejercicio y riesgo cardiovascular a 137 sujetos con ITG. Aunque durante los dos primeros años se logró frenar en cierta medida la progresión a la diabetes (21-25%), la incidencia de elevó notablemente a partir del segundo y tercer año de seguimiento. La probabilidad de desarrollar la diabetes en el grupo con ITG se acercó al 60% al concluir el cuarto año. Además esta incidencia fue claramente superior, prácticamente el triple, que la incidencia de diabetes en individuos de alto riesgo pero con tolerancia normal a la glucosa⁶¹. La figura 2 expresa el riesgo anual para desarrollar la diabetes en ambas cohortes, con y sin ITG. Estos resultados no se corresponden con la eficacia documentada en ciertos ámbitos más especializados⁵⁹. Con independencia de la idiosincrasia latina, la causa pro-

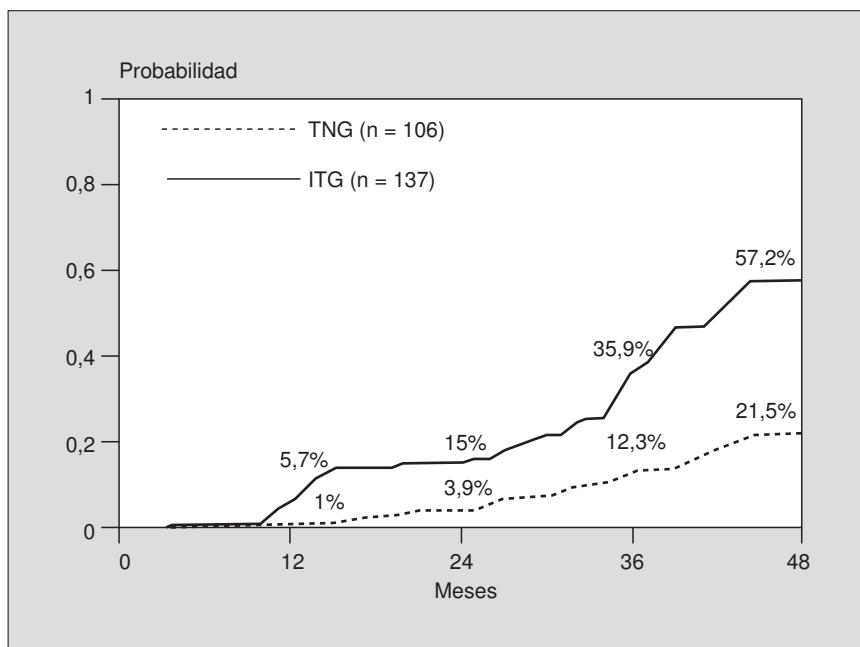


Figura 2. Riesgo para desarrollar la diabetes durante los 4 primeros años del Estudio ITG de Reus-Tarragona, en función del diagnóstico en el momento del cribado, tolerancia normal a la glucosa (TNG) o intolerancia a la glucosa (ITG).

bablemente sea multifactorial. Influyeron la reducción progresiva de la adscripción individual a la normativa, los cambios de la situación asistencial de los equipos responsables y, seguramente, el estado evolutivo más o menos avanzado de la alteración glucémica.

Homeostasia glucídica alterada e intervención farmacológica

El ensayo de medicamentos para prevenir la diabetes tipo 2 no es una novedad, pero los resultados preliminares de algunos estudios recientes han activado el interés de la comunidad científica.

La intervención farmacológica se ha de dirigir hacia los individuos con mayor propensión hacia la diabetes y la enfermedad cardiovascular¹⁶. El fármaco ideal en ensayo reduciría la incidencia de diabetes atenuando el riesgo cardiovascular en ausencia de acontecimientos adversos valorables, siempre superando a la simple intervención no farmacológica. Ade-

más, el medicamento elegido debería ser coste-efectivo⁶². Tal vez por todo ello no se dispone todavía de ningún fármaco autorizado para la prevención primaria de la diabetes con reconocimiento internacional.

Los primeros fármacos ensayados fueron las sulfonilureas (tolbutamida, gliclazida), cuya acción pancreática estimula la insulino-secreción⁶³. No obstante, el riesgo de hipoglucemia, aun usando preparados de acción corta, y la tendencia al sobrepeso no consolidaron esta terapia como una línea principal de investigación. Igualmente, los datos del FHS (Fasting Hyperglycemia Study) no han demostrado una superioridad de las sulfonilureas frenando la incidencia de diabetes⁶⁴.

Tal vez los derivados bencénicos del grupo de las meglitinidas, reguladores prandiales de la glucemia por estimulación de la primera fase de la secreción de insulina, sean más seguros que las sulfonilureas y, posiblemente, más eficaces. En España se han

llevado a cabo ensayos clínicos en fase 2 empleando nateglinida y mitiglinida (S-21403) en sujetos con ITG, pero en modo alguno se dispone de datos suficientes para avalar su uso en prevención primaria de la diabetes.

Por su acción extrapancreática, las biguanidas (metformina), las tiazolidindionas (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona) y los inhibidores de las alfaglucosidasas intestinales (acarbosa) se ensayan o han ensayado en sujetos con ITG. Pese a su diferente mecanismo de acción, todos mejoran la hiperglucemia sin incrementar la insulinemia. Aunque en Europa se conoce bien el tratamiento de la diabetes con biguanidas, el primer ensayo con fenformina en la ITG no fue satisfactorio y todavía están pendientes algunos estudios con metformina, alguno realmente importante como el promovido actualmente por la ADA^{65,66}. En España no se comercializará la troglitazona y, por supuesto, no existen datos autóctonos sobre rosiglitazona o pioglitazona en la ITG^{67,68}.

La experiencia con acarbosa proviene del ensayo clínico multinacional StopNIDDM^{69,70}. Los resultados preliminares a 2 años, difundidos en diversos certámenes por algunos de sus responsables pero todavía no publicados, estiman en un 23% la progresión a diabetes en los sujetos con ITG tratados con acarbosa o placebo, pero el índice medio anual (11,5%) seguramente se reducirá con el tiempo de evolución del estudio. Como no se ha desenmascarado el tratamiento, habrá que esperar al próximo congreso de la European Association for the Study of Diabetes para ver si los responsables del ensayo comunican nuevos datos. Cabe destacar que los sujetos incluidos no fueron seleccionados por factores de riesgo en atención primaria, pero indudablemente son de alto riesgo por haberse confirmado su ITG en 2 curvas de glucosa. Tampoco

se ofreció participar a los sujetos con glucemia basal alterada, porque la normativa ADA es posterior al inicio de este ensayo. Con todo, es muy significativa la baja incidencia de acontecimientos adversos en el StopNIDDM. Este sería uno de los principales atractivos del uso de la acarbosa en prevención primaria de la diabetes: su seguridad. De hecho, un fármaco útil en prevención puede no ser tan eficaz reduciendo la glucemia como lo serían otros, pero su seguridad es imperativa para el empleo con tal finalidad.

Además de su seguridad y la reducción glucémica (descensos medios del 1% en la HbA_{1c}), la acarbosa favorece un ligero pero significativo descenso de la hiperinsulinemia posprandial incrementando la sensibilidad a la insulina⁶⁹⁻⁷¹. Esta acción farmacológica incide indirecta y favorablemente sobre el riesgo arteriosclerótico.

El ensayo clínico PREDIAP (PREvención de la DIabetes en Atención Primaria) se ha iniciado recientemente en Tarragona⁷². Su escenario natural es el centro de atención primaria de salud, circunstancia que informará sobre la posibilidad real y la aceptación de este tipo de intervenciones preventivas. El ensayo, aprobado por el Institut Català de la Salut (Fundació Jordi Gol i Gurina), finalizará probablemente durante el 2003-2004 y se dispondrá entonces de resultados para valorar esta opción en individuos estratificados según su categoría diagnóstica: ITG y GBA. Por último, se han publicado estimaciones sobre el coste medio anual a lo largo de la vida de un diabético en España⁷³. Considerando el dato, es posible efectuar una aproximación al coste-efectividad con el uso del fármaco valorando el tiempo de retraso en la presentación de la enfermedad.

El colectivo de sujetos con alto riesgo de diabetes está especialmente sensibilizado contra esta enfermedad, en muchas ocasiones

por existir antecedentes familiares. Sin entrar en esta importante cuestión, todas las mencionadas parecen buenas razones no sólo para explicar, sino también para justificar todo esfuerzo de prevención primaria, incluyendo los pertinentes ensayos clínicos con fármacos.

Bibliografía

1. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus-do we need new criteria? *Diabetologia* 1997; 40: 247-255.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
3. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical report series 727. Ginebra: OMS, 1985.
4. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
5. Expert Workshop on Impaired Glucose Tolerance. *Diabetic Med* 1996; 13 (Supl 2): 1-31.
6. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347: 949-950.
7. Eastman RC, Vinicor F. Science: moving us in the right direction. *Diabetes Care* 1997; 20: 1057-1058.
8. King H, Rewers M. WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.
9. Harris MI, Flegal KM, Eastman RC, Eberhardt MS, Cowie CC. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859-1862.
10. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518.
11. ADA Clinical Practice Recommendations. Position Statement. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Supl 1): 20-22.
12. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1988; 317: 371-375.
13. The DECODE-Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647-654.
14. Perry RC, Baron AD. Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease? *Diabetes Care* 1999; 22: 883-885.
15. Conget I, Costa A, Aguilera E, Fernández M, Saval F, Gomis R. Impact of the application of new American Diabetes Association diagnostic criteria. Features of the impaired fasting glucose category. *Diabetologia* 1998; 41 (Supl 1): 3.
16. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42: 499-518.
17. Shaw JE, De Courten MP, Hodge AM, McCarty D, Gareboo H, Chitson P et al. IGT or IFG for predicting NIDDM. Who is right, WHO or ADA? *Diabetes* 1998; 47 (Supl 1): 150.
18. Costa B, Franch J, Donado A, Morató J, Martín F, Daniel J and IGT Research Group. Impact of the American Diabetes Association-1997 diagnosis criteria on high-risk Spanish population. *Diabetologia* 1998; 41 (Supl 1): 122.
19. Davies MJ, Gray IP. Impaired glucose tolerance. *BMJ* 1996; 312: 264-265.
20. Knowler WC, Narayan KMV, Hanson RL, Nelson RG, Bennett PH, Tuomi-lehto J et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 483-488.
21. Harris M. Impaired glucose tolerance in the US population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464-474.
22. Brown DC, Byrne CD, Clark PMS, Cox L, Day NE, Hales CN et al. Height and glucose tolerance in adult subjects. *Diabetologia* 1991; 34: 531-533.
23. Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 609-612.

24. Franch J, Álvarez JC, Álvarez F, Diego F, Hernández R, Cueto A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 607-611.

25. Castell C, Tresserras R, Goday A, De Lara N, Serra J, Lloveras G. Prevalencia de diabetes mellitus no insulinodependiente en Cataluña. *Av Diabetol* 1996; 12 (Supl 1): 18.

26. Costa B, Monclús J, Llor JL, Gellida D, García G, Cugat I y el Grup per a l'Estudi de la Diabetis a Tarragona. Diabetes y trastornos ignorados de la tolerancia a la glucosa en atención primaria. Evidencia mediante detección oportunista. *Aten Primaria* 1995; 16: 532-537.

27. Costa B, Martín F, Donado A, Ricart I, Pedret R, Daniel J y el Grupo de Investigación sobre Intolerancia a la Glucosa. Detección selectiva de intolerancia a la glucosa y diabetes en atención primaria. El Estudio ITG-Reus (Tarragona). *Aten Primaria* 1998; 22: 71-78.

28. Costa B, Franch J, Martín F, Morató J, Donado A, Basora J et al, IGT Research Group. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high-risk Spanish population. *Diab Res Clin Pract* 1999; 46: 75-81.

29. Costa B, Martín F, Donado A, Parera F, Piñol JL, Basora J y el Grupo de Investigación ITG (Reus-Tarragona). Diabetes ignorada y otras alteraciones del metabolismo glucídico en la población española de alto riesgo. El Estudio ITG. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 601-608.

30. Temple R, Clark PMS, Hales CN. Measurement of insulin secretion in type 2 diabetes: problems and pitfalls. *Diabet Med* 1992; 9: 503-512.

31. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.

32. Sicree RA, Zimmet PZ, King HOM, Coventry JS. Plasma insulin response among Nauruans, prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 yr. *Diabetes* 1987; 36: 179-186.

33. Davies MJ, Rayman G, Grenfell A, Gray IP, Day JL, Hales CN. Loss of the first phase insulin response to intravenous glucose in subjects with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* 1994; 11: 432-436.

34. Pimenta W, Korytkowski M, Mitroukou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evans W et al. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. Evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first-degree NIDDM relative. *JAMA* 1995; 273: 1855-1861.

35. Kahn SE, Leonetti DL, Prigeon RL, Boyko EJ, Bergstrom RW, Fujimoto WY. Proinsulin as a marker for the development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes* 1995; 44: 173-179.

36. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabetic Med* 1996; 13 (Supl 2): 12-14.

37. Keen H, Jarret RJ, McCartney P. The ten-year follow up of the Bedford survey (1962-1972); glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22: 73-78.

38. Mooy JM, Grootenhuis PA, De Vries H, Valkenburg H, Bouter LM, Kostense PJ et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population: The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1270-1273.

39. Kadouwaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kuzuya N et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1984; 26: 44-49.

40. King H, Rewers M. WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16: 157-177.

41. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RJ, Bennet PH. Transient impaired glucose tolerance in Pima Indians: is it important? *BMJ* 1988; 297: 1438-1440.

42. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, Madsen RW, Pettit DJ, Knowler WC et al. Glycated haemoglobin predicts progression to diabetes mellitus in Pima Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1994; 37: 252-256.

43. Pettitt D, Knowler W, Lisse J, Bennet P. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet* 1980; II: 1050-1052.

44. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warner JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.

45. Unwin N, Alberti KGMM, Bhopal R, Harland J, Watson W, White M. Comparison of the current WHO and new ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in three ethnic groups in the UK. *Diabet Med* 1998; 15: 554-557.

46. Dinneen SF, Maldonado D, Leibson CL, Klee GG, Li H, Melton LJ et al. Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1408-1413.

47. Vaccaro O, Ruffa G, Rivellese AA, Riccardi G. Clinical significance of the new diagnostic category of IFG. A prospective analysis. *Diabetologia* 1998 (resumen 4; EASD-Meeting, Barcelona).

48. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of IFG: a prospective analysis. *Diabetes* 1999 (resumen 746; ADA-Congress, San Diego).

49. Vázquez JA, Gatzambide 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: 534-539.

50. Perry RC, Baron AD. Impaired glucose tolerance. Why is it not a disease? *Diabetes Care* 1999; 22: 883-885.

51. Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in diabetic population. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2473-2479.

52. Wingard DL, Scheidt-Nave C, Barret Connor EL, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 1022-1025.

53. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, Nishizawa H, Kodama M, Kubota M et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38: 585-591.

54. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-367.

55. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata

ta Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.

56. Costa B, Franch J, Martín F, Morató J, Donado A, Basora J et al, IGT Research Group. Cardiovascular risk related to WHO/ADA diagnostic categories on high risk spanish population. *Diabetología* 1999; 42 (Supl 1): 110.

57. Scarlet JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982; 5: 353-363.

58. Pan X, Li G, Hu Y, Wang JX, Yang WY, An ZX et al. Effect of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Quing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537-544.

59. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.

60. Donahue RP, Abbot RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentrations and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu heart program. *Diabetes* 1987; 36: 689-692.

61. Costa B, Hernández JM, Basora T, Piñol JL y el Grupo de Investigación ITG. Incidencia de diabetes en la población española de mayor riesgo. *Med Clin (Barc)* 2001 (en prensa).

62. Costa B, Arroyo J, Sabaté À. The economics of pharmacotherapy for diabetes mellitus. *PharmacoEconomics* 1997; 11: 139-158.

63. Sartor G, Scherten B, Carlström S, Melander A, Persson G. Ten years follow-up of subjects with impaired glucose tolerance. Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980; 29: 41-49.

64. Karunakaran S, Hammersley MS, Morris RJ, Turner RC, Holman RR. The Fasting Hyperglycaemia Study: III. Randomized controlled trial of sulfonylurea therapy in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism* 1997; 46 (Supl 1): 56-60.

65. Jarret RJ, Keen H, Fuller JH, McCartney M. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance («borderline diabetes»). *Diabetología* 1979; 16: 25-30.

66. Scheen AJ, Letexhe MR, Lefebvre PJ. Short administration of metformin improves insulin sensitivity in android obese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1995; 12: 985-989.

67. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdse P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Eng J Med* 1994; 331: 1188-1193.

68. Mimura K, Umeda F, Hiramatsu S, Taniguchi S, Ono Y, Nakashima N et al. Effects of a new oral hypoglycemic agent (CS-045) on metabolic abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1994; 11: 685-691.

69. Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Mihic M, Nathan DM, Palmason C et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996; 19: 1190-1193.

70. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Diabetes Care* 1998; 21: 1720-1725.

71. Calle A, García J, Martín PJ, Calle JR, Maraños JP. Influence of 16-weeks monotherapy with acarbose on cardiovascular risk factors in obese subjects with NIDDM: a controlled, double-blind comparison study with placebo. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 1996; 22: 201-202.

72. Costa B, Piñol C, Cobos A, Donado A, Martín F y el Grupo de Investigación PREDIAP. Prevención de la diabetes en atención primaria (PREDIAP). Primer ensayo clínico multicéntrico español de intervención farmacológica en situación prediabética. *Av Diabetol* 2000; 16: 10.

73. Hart WM, Espinosa C, Rovira J. Costs of known diabetes mellitus in Spain. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:289-293.