

Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2

José Antonio Vázquez^a, Sonia Gatzambide^a y Enrique Soto-Pedre^b

^aServicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

^bEpidemiólogo. Biomitec S.L. Madrid.

FUNDAMENTO: Conocer la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro medio y los posibles factores de riesgo implicados.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio prospectivo a 10 años realizado en Lejona (Vizcaya) en una población de más de 30 años de edad (n = 584). Tras un estudio de prevalencia efectuado en 1985, se revaluó 10 años más tarde a la misma población. Se recogieron datos sobre edad, sexo, índice de masa corporal, antecedentes familiares de diabetes, presión arterial sistólica y diastólica y glucemia en sangre capilar tras sobrecarga oral de glucosa que se valoró según criterios de la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS: La incidencia anual acumulada de diabetes mellitus tipo 2 fue de 8 casos/1.000 personas. En modelos multivariados de regresión logística, la tolerancia anormal a la glucosa resultó ser el predictor más importante (OR = 4,17; intervalo confianza del 95%: 1,80-9,63). La edad y el sexo también resultaron predictores significativos ($p < 0,05$) y casi significativos los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 ($p = 0,057$). No lo fue el índice de masa corporal, aunque su incremento fue mayor en los enfermos que progresaron a diabetes mellitus tipo 2 frente a los que no.

CONCLUSIONES: La incidencia acumulada de diabetes mellitus tipo 2 en Lejona fue similar a la encontrada en otros países europeos. La presencia de tolerancia anormal a la glucosa y cifras más elevadas de glucemia favorecen la progresión a diabetes mellitus tipo 2. El incremento del índice de masa corporal parece desempeñar un papel precipitante en la progresión a diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Diabetes mellitus tipo 2; Tolerancia a la glucosa; Incidencia; Mortalidad; Factores de riesgo.

Incidence and risk factors for type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective study

BACKGROUND: The aims of this study were to determine the incidence of diabetes mellitus type 2 and to define the associated risk factors.

PATIENTS AND METHOD: A 10-year prospective study was done over 584 people identified by screening of the Lejona (Vizcaya, Spain) adult population in 1985. Data on age, sex, body mass index, family history of diabetes mellitus and blood pressure were collected. Also an oral glucose tolerance test was done following the criteria recommended by the WHO.

RESULTS: Age-adjusted cumulative incidence per year was 8 per 1,000 persons. In a multivariate logistic regression analysis, impaired glucose tolerance was the major predictor of worsening to diabetes (relative risk 4.17; 95% confidence interval 1.80-9.63). Age and sex were also statistically significant predictors ($p < 0.05$), and family history of diabetes was almost significant ($p = 0.057$). Body mass index was not an independent and significant risk factor in this study. However, the rise in body mass index was larger in those who progressed to diabetes mellitus type 2 than in those who did not.

CONCLUSIONS: The incidence of diabetes mellitus type 2 found in Lejona was similar to that reported in other European countries. Subjects having impaired glucose tolerance as well as those with elevated blood glucose levels are at higher risk of worsening to diabetes mellitus type 2. Body mass index seems to play a precipitating role in the progression to diabetes mellitus type 2.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 534-539

La diabetes mellitus no insulinodependiente o tipo 2 constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en los países desarrollados por su elevada prevalencia, morbilidad y utilización de los recursos sanitarios. En las últimas décadas, diversos estudios se han ocupado de cuantificar esta elevada carga sanitaria, pero menos han sido los que han estimado su incidencia. Los estudios de incidencia son muy útiles para el establecimiento de la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2. Se han realizado estudios de esta índole en diversos grupos étnicos y también en poblaciones occidentales. Al igual que los estudios de prevalencia, los de incidencia varían ampliamente en el método de muestreo y en los criterios diagnósticos relacionados con la diabetes mellitus, situación que complica de manera considerable el establecimiento de comparaciones entre ellos¹. Los estudios concuerdan en que la edad y la hiperglucemia son factores de riesgo predictivos de la progresión a diabetes mellitus tipo 2, pero el papel del sexo, el índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 siguen siendo aspectos controvertidos.

El estudio de Lejona de base poblacional, que permitió la estimación de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en una población del País Vasco, nos permite, 10 años más tarde, valorar la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Puesto que, hasta el momento presente, los estudios publicados sobre la incidencia de diabetes mellitus en España son inexistentes, los objetivos del presente trabajo son: a) ofrecer una primera estimación, tanto de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 como de tolerancia anormal a la glucosa (TAG); b) estimar el riesgo de mortalidad en estos pacientes, y c) determinar qué factores de riesgo pueden estar implicados en la progresión a diabetes mellitus tipo 2.

Pacientes y método

Entre 1984 y 1985, un total de 862 habitantes de la población de Lejona (Vizcaya) mayores de 30 años de edad participaron en un estudio destinado a cono-

Correspondencia: Dr. J.A. Vázquez.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.
Correo electrónico: jvazquez@hcru.osakidetza.net

Recibido el 27-4-2000; aceptado para su publicación el 4-9-2000

cer la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en dicha población. En aquella ocasión, los sujetos con diagnóstico por curva de diabetes mellitus tipo 2 o TAG fueron remitidos a su médico de cabecera. La selección de la muestra se describe extensamente en una publicación anterior². Diez años más tarde, en 1995, se estableció de nuevo el contacto con los participantes para evaluar su estado vital y su tolerancia a la glucosa mediante el correspondiente test, siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³. Ninguno de los pacientes diagnosticados de TAG en el estudio basal refirió haber recibido un control regular por parte de su médico de cabecera en los 10 años en que duró el seguimiento. Los sujetos con sobrepeso y tolerancia normal a la glucosa (TNG) no fueron remitidos a su médico de cabecera. Por tanto, es de suponer un sesgo mínimo por la posibilidad de intervención sanitaria específica al respecto, aunque no se puede descartar totalmente la posible influencia indirecta de las recomendaciones de hábitos de vida saludable. Fueron excluidos del análisis que aquí se presenta los sujetos que personalmente rechazaron participar en el estudio y aquellos que no pudieron ser localizados a consecuencia de errores censales o traslado a nueva dirección postal desconocida. Así, los participantes en el estudio fueron estructurados en cuatro cohortes: a) diabetes mellitus tipo 2 conocida (DMc); b) diabetes mellitus tipo 2 desconocida (DMd); c) tolerancia anormal a la glucosa (TAG), y d) TNG. Mediante una breve anamnesis, se empleó un cuestionario para recoger datos de identificación, edad, sexo, peso, talla, antecedentes personales y familiares de diabetes y tipo de diabetes. La talla (cm) y el peso (kg) se determinaron con el sujeto descalzo y vestido con ropa ligera. A partir del peso y la talla se calculó el índice de masa corporal (IMC), que se estableció a partir de la fórmula: IMC = peso (en kg)/talla (en m²). Se realizaron determinaciones de glucemia en sangre capilar en los minutos 0 y 120, tras la ingestión de 75 g de glucosa oral disueltos en 200 ml de agua (Nuter Tec-75[®]), y mediante reflectómetro Elite[®] (Bayer Diagnostics Manufacturing Ltd., Bridgend CF31 3T4, Reino Unido). La prueba se llevó a cabo entre las 8 y las 11 h de la mañana, en reposo, tras haber recomendado una dieta con más de 150 g de hidratos de carbono al día durante los 3 días anteriores y 12 h de ayuno previamente a la realización de la misma. Se recogieron, además, datos sobre la presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), que se determinó en una ocasión tras 30 min de reposo en posición de sedestación, mediante un esfigmomanómetro de mercurio con un manguito de adulto. Se consideró diabetes mellitus tipo 2 cuando la glucemia en ayunas era igual o mayor a 140 mg/dl o si a los 120 min tras la sobrecarga oral de glucosa era igual o mayor de 200 mg/dl. Se diagnosticó de TAG a los pacientes que presentaban glucemias entre 140 y 199 mg/dl a los 120 min.

La asociación entre cada cohorte a estudio y mortalidad por cualquier causa fue analizada mediante el cálculo de razones de riesgo estandarizadas por grupos de edad, considerando la cohorte compuesta por individuos con TNG como cohorte de referencia o control. En el análisis de mortalidad (n = 780) sólo se excluyeron casos con los que no se pudo contactar y permanecieron en el análisis aquellos que personalmente rechazaron participar en este nuevo estudio. Los datos recogidos a través del correspondiente cuestionario fueron introducidos en un computador utilizando un programa de base de datos. Como elementos de control de calidad de los datos recogidos, se realizaron chequeos de tipo lógico y distribuciones de frecuencia para cada una de las variables, que fueron analizadas en busca de valores poco usuales o inesperados. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 5.0⁴. Las variables cuantitativas se expresaron como media más menos una desviación estándar y las cualitativas, como frecuencias o porcentajes. Para la comparación entre valores medios y porcentajes se emplearon los tests de significación estadística de análisis de la variancia o de la t de Student y de la χ^2 , respectivamente, o sus equivalentes no paramétricos cuando fue necesario. Para determinar las características del paciente que podrían ser predictivas de su progresión a diabetes mellitus tipo 2 se emplearon técnicas de análisis multivariado. Se utilizaron modelos de regresión logística incondicional con variable dependiente dicotómica (dia-

betes mellitus tipo 2 sí frente a no) y los posibles factores predictivos como variables independientes transformadas de manera adecuada para no vulnerar los supuestos del modelo de regresión logística. Excepto las variables que se dividieron en grupos de significación clínica, como la edad (< 45, 45-59 y ≥ 60 años), el IMC (< 25, 25-29,9 y ≥ 30 kg/m²), la presión arterial sistólica (< 120, 120-139 y ≥ 140 mmHg), la presión arterial diastólica (< 70, 70-89 y ≥ 90 mmHg), las restantes variables, originalmente continuas, fueron estratificadas en terciles. Tras un primer análisis bivariante, entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes a estudio se consideraron inicialmente para su inclusión en el modelo multivariado aquellas con significación estadística inferior a $p = 0,2$ ⁵. Se efectuaron dos modelos de regresión: un primero que incluía ambas cohortes con TNG y TAG, y un segundo con sólo la cohorte con TNG. La edad se incluyó en todos los modelos multivariados, con independencia de su significación estadística.

Resultados

Participación

En 1985, el estudio transversal de la muestra incluyó 717 (83,2%) habitantes cuyas curvas de glucemia fueron normales, 90 (10,4%) presentaron TAG, 31 (3,6%) fueron diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 y 24 (2,8%) conocían ya su condición de diabético². Al término de los 10 años siguientes, 82 (9,5%) no pudieron ser localizados a consecuencia de su traslado a otra dirección y 196 (22,7%) rechazaron la posibilidad de participar de nuevo en el estudio. Así, la cohorte global a estudio se constituyó finalmente con una muestra de 584 habitantes. La distribución por cohortes a estudio de excluidos, participantes y fallecidos se describe en la **tabla 1**. El riesgo

estimado de mortalidad a 10 años ajustado por edad por la cohorte de sujetos con diabetes mellitus tipo 2 fue de 1,36 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-2,42) frente a la cohorte de sujetos normales como estándar de referencia. El riesgo estimado, aunque en dirección similar, tampoco resultó estadísticamente significativo para los sujetos con TAG o para los que ya conocían su condición de diabético (esto es, casos prevalentes de diabetes mellitus tipo 2). Sin embargo, para los sujetos que desconocían su condición de diabético fue de 2,06 (IC del 95%, 1,13-3,77). La comparación de algunas de las características entre los sujetos incluidos y excluidos (perdidos que rehusaron a participar) no resultó estadísticamente significativa (**tabla 2**).

Incidencia de diabetes mellitus tipo 2

Para el estudio de incidencia de DM, y una vez excluidos los habitantes que en 1985 tenían la condición de diabético y los que fallecieron entre 1985 y 1995 sin que se conociera esta condición, la cohorte global a estudio se constituyó con una muestra de 497 habitantes libres de diabetes mellitus y, por tanto, con riesgo de desarrollarla a lo largo del período de seguimiento. En la **tabla 3** se describe la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 por grupos de edad para las cohortes con TAG y con TNG. En general, y como era de esperar, la incidencia resultó mayor con la edad; con respecto a la primera década estudiada, fue apro-

TABLA 1

Estado vital y razones de exclusión acordes con la cohorte a estudio

Categoría	Cohorte				
	DMc	DMd	TAG	TNG	Total
Participante en 1985	24	31	90	717	862
Excluidos del estudio	0	5	24	249	278
Perdidos	0	1	15	66	82
Rechazaron participar	0	4	9	183	196
Participantes en estudio a 10 años	24	26	66	468	584
Fallecidos	2	8	7	30	47
Supervivientes	22	18	59	438	537

DMc: diabetes mellitus conocida; DMd: diabetes mellitus desconocida; TAG: tolerancia normal a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa.

TABLA 2

Distribución de la cohorte a estudio según su inclusión o exclusión del estudio.

*Características basales de 1985 (n = 862)

Características	Clasificación según participación en estudio		
	Participan (n = 584)	Perdidos (n = 82)	Rehúsan (n = 196)
Sexo (% varones)	49,7	54,9	45,4
Antecedentes familiares (%)	20,4	15,8	17,4
Edad (años)	46,8 (13,8)	46,2 (14,1)	45,6 (12,6)
Talla (cm)	163,9 (8,8)	165,5 (8,7)	163,9 (8,7)
Peso (kg)	67,7 (11,2)	69,2 (11,0)	67,8 (9,2)
IMC (kg/m ²)	25,1 (3,4)	25,2 (3,3)	25,2 (2,9)
PAS (mmHg)	128,6 (21,2)	128,9 (20,5)	127,7 (17,8)
PAD (mmHg)	73,9 (11,5)	74,8 (12,8)	74,2 (10,1)

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Los resultados se expresan como media (desviación estándar). *La comparación entre grupos, con el grupo de participantes como referencia, no resultó estadísticamente significativa para ninguna de las variables consideradas.

TABLA 3

Incidencia acumulada (tamaño muestral entre paréntesis) de diabetes mellitus tipo 2 en 10 años en la cohorte de sujetos a riesgo al comienzo del estudio (TNG y TAG; n = 497), globalmente y por sexos

Edad (años)	Cohorte								
	Varones			Mujeres			Ambos sexos		
	TAG	TNG	Total	TAG	TNG	Total	TAG	TNG	Total
30-39	0,0 (8)	2,7 (112)	2,5 (120)	18,2 (11)	1,9 (106)	3,4 (117)	10,5 (19)	2,3 (218)	2,9 (237)
40-49	20,0 (5)	11,7 (51)	12,5 (56)	12,5 (8)	2,0 (51)	3,4 (59)	15,4 (13)	6,9 (102)	7,8 (115)
50-59	80,0 (5)	6,8	14,3 (49)	0,0 (10)	0,0 (30)	0,0 (40)	26,7 (15)	4,1 (74)	7,9 (89)
≥ 60	40,0 (5)	20,0 (25)	23,3 (30)	28,6 (7)	15,8 (19)	19,2 (26)	33,3 (12)	18,2 (44)	21,4 (56)
≥ 30	30,4 (23)	7,3 (232)	9,4 (255)	13,9 (36)	2,9 (206)	4,6 (242)	20,3 (59)	5,2 (438)	7,0 (497)
≥ 30*	—	—	—	—	—	—	—	—	8,2

*Incidencia acumulada ajustada por edad. Riesgo relativo estandarizado por edad para la cohorte de sujetos con TAG frente a la cohorte de sujetos normales (IC del 95%, 2,9 [1,5-1,5]). TAG: tolerancia anormal a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa. Los datos expresan la media (desviación estándar).

TABLA 4

Incidencia acumulada (tamaño muestral entre paréntesis) de TAG en 10 años en la cohorte de sujetos con TNG al comienzo del estudio, globalmente y por sexos (n = 438)

Edad (años)	Cohorte		
	TNG		
	Varones	Mujeres	Total
30-39	19,6 (112)	12,3 (106)	16,1 (218)
40-49	15,7 (51)	9,8 (51)	12,8 (102)
50-59	34,1 (44)	40,0 (30)	36,5 (74)
≥ 60	28,0 (25)	15,8 (19)	22,7 (44)
≥ 30	22,4 (232)	16,0 (206)	19,4 (438)
≥ 30*	—	—	20,0

*Incidencia acumulada por edad. TAG: tolerancia anormal a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa. Los datos expresan la media (desviación estándar).

ximadamente 3 veces mayor en la segunda y tercera décadas, y casi 7 veces mayor para el grupo de edad superior o igual a 60 años. La incidencia acumulada total en 10 años fue del 7,0%, y cuando se ajustó por edad fue del 8,2%. Por tanto, y asumiendo una velocidad constante de enfermedad a lo largo del período de seguimiento, la incidencia anual de diabetes mellitus tipo 2 ajustada por edad sería de aproximadamente 8 casos/1.000 personas/año. La incidencia resultó mayor en la cohorte de sujetos con TAG con respecto a la cohorte de sujetos con TNG. Aunque se observó una mayor incidencia en el grupo de varones, el ries-

go relativo estandarizado por edad para la cohorte de sujetos con TAG frente a la cohorte de sujetos con TNG resultó similar en ambos sexos.

Incidencia de tolerancia anormal a la glucosa

La incidencia acumulada estandarizada por edad de TAG en la cohorte de sujetos con tolerancia normal a la glucosa fue del 20%, observándose una mayor incidencia en el grupo de varones con respecto a mujeres (tabla 4). Por tanto, y asumiendo una velocidad constante de enfermedad a lo largo del período de seguimiento,

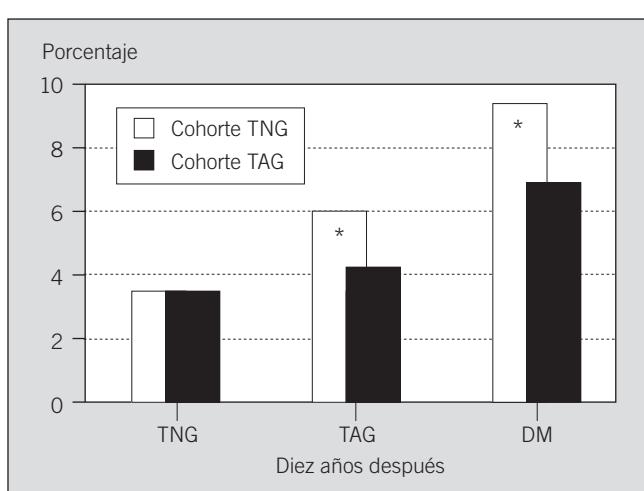


Fig. 1. Variación porcentual media del índice de masa corporal en 10 años según la cohorte de seguimiento (n = 497). DM: diabetes mellitus tipo 2; TAG: tolerancia anormal a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa. *p < 0,05; TNG fue el grupo de referencia.

miento, la incidencia anual de TAG ajustada por edad sería de aproximadamente 20 casos/1.000 personas/año. Sin embargo, un 49,2% de la cohorte de sujetos con TAG al comienzo del estudio revirtieron al cabo de los 10 años a TNG. Los sujetos con TAG que finalmente revirtieron frente a los que no revirtieron presentaban un menor IMC al comienzo del estudio (24,7 [2,9] y 26,2 [3,7] kg/m², respectivamente; p = 0,078).

Factores predictivos de progresión a diabetes mellitus tipo 2

El análisis de la variación porcentual media de IMC en las cohortes con TNG y con TAG puso de manifiesto incrementos significativos en los sujetos que finalmente progresaron a diabetes mellitus tipo 2 con respecto a los que no progresaron. Los sujetos con TNG que progresaron a TAG experimentaron un incremento medio del 6%, y los que progresaron a diabetes mellitus tipo 2 un incremento medio del 9,3%, que resultaron estadísticamente significativos con respecto al incremento de los que permanecieron con TNG (3,5%). Los sujetos con TAG que progresaron a diabetes mellitus tipo 2 experimentaron también un incremento, aunque resultó menor que el de los sujetos con TNG que progresaron a diabetes mellitus tipo 2 (fig. 1).

El análisis bivariante, que englobaba las cohortes con TNG y TAG, puso de manifiesto que el sexo, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la glucemia basal, la glucemia a las 2 h de una sobrecarga oral de glucosa, el diagnóstico de TAG y la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus podrían ser inicialmente considerados para su inclusión, junto con la edad, en el modelo multivariado. El diagnóstico de TAG resultó ser el predictor aislado más importante de la progresión a diabetes mellitus tipo 2, indicando una mayor tendencia en los sujetos diagnosticados. Igualmente, aunque con menor magnitud, se observaron estimadores en la misma dirección para los restantes predictores considerados. El modelo de re-

gresión logística multivariado definitivo que mejor se ajustó a los datos incluyó edad, sexo, diagnóstico de TAG y presencia de antecedentes familiares de diabetes (**tabla 5**, modelo A). El modelo resultó tener elevada significación estadística ($p < 0,001$) y el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow reflejó un ajuste del modelo a los datos muy adecuado ($p = 0,760$). El diagnóstico de TAG resultó ser el predictor independiente más importante (OR = 4,17) de la progresión a diabetes mellitus tipo 2. Su estimador positivo indica un mayor riesgo de progresión en los sujetos diagnosticados de TAG, teniendo en cuenta los restantes predictores considerados. Los estimadores que representan la edad, el sexo y la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus resultaron también positivos, sugiriendo que los varones ($p = 0,013$) y los sujetos con antecedentes familiares de diabetes ($p = 0,057$) podrían estar sometidos a un mayor riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2, teniendo en cuenta su estado de tolerancia a la glucosa.

El análisis bivariante en la cohorte TNG demostró que el sexo, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, la glucemia basal y la glucemia a las 2 h de una sobrecarga de glucosa podrían ser inicialmente considerados para su inclusión, junto con la edad, en el modelo multivariado. El modelo de regresión logística multivariado definitivo incluyó edad, sexo y glucemia basal (**tabla 5**, modelo B). El modelo resultó tener una elevada significación estadística ($p < 0,001$) y el test de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow reflejó un ajuste adecuado del modelo a los datos ($p = 0,838$). El valor de glucemia basal resultó ser el predictor independiente más importante de la progresión a diabetes mellitus tipo 2. Su estimador positivo indica un mayor riesgo de progresión en los sujetos con valor más elevado de glucemia tras una

sobrecarga, teniendo en cuenta los restantes predictores considerados. Los estimadores que representan la edad y sexo resultaron también positivos, sugiriendo que los varones podrían estar sometidos a un mayor riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2 independientemente de su glucemia basal ($p = 0,019$). No fue posible analizar los factores predictivos de progresión a TAG en la cohorte de sujetos con TNG debido a que los tamaños muestrales insuficientes generaban modelos inestables de escasa interpretabilidad.

Discusión

Si bien las pérdidas sufridas por la cohorte inicial como consecuencia del rechazo a la participación o la imposibilidad de localización no resultan despreciables, el porcentaje final de participación resultó suficiente (67,8%) como para garantizar la interpretabilidad de los resultados. Además, la comparación de algunas de las características entre los sujetos excluidos e incluidos en el estudio no puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas, lo que permite suponer sesgos de escasa importancia por este motivo. La presencia de antecedentes familiares resultó algo mayor entre los participantes, por lo que es posible que esta circunstancia haya actuado de manera favorable en la participación.

Nuestro estudio coincide con múltiples estudios en demostrar un exceso del riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos próximo al doble que en sujetos con tolerancia normal a la glucosa⁶⁻¹⁰. Este exceso de riesgo, en nuestra serie estuvo principalmente a expensas de la cohorte de sujetos que desconocía su condición de diabético. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2, al igual que su prevalencia, varía ampliamente entre poblaciones¹. El número de estudios realizados en poblaciones europeas que hayan empleado una metodolo-

gía similar es relativamente escaso, por lo que cualquier comparación directa resulta siempre difícil. El estudio Reykjavík, un estudio prospectivo a 24 años en la población de Islandia, estimó una incidencia de 3,8 casos/1.000 personas/año en varones y de 2,7 casos/1.000 personas/año en mujeres¹¹. En un estudio a 15 años en una población rural de Suecia, la incidencia fue de 4,1 casos/1.000 personas/año para varones y de 3,8 casos/1.000 personas/año para mujeres¹². En Finlandia, sobre un período de estudio de 10 años, la incidencia estimada fue de 3,2 casos/1.000 personas/año para varones y 4,0 casos/1.000 personas/año para mujeres¹³. En el estudio Finnmark, realizado en una población de Noruega durante 12 años, se estimó una incidencia anual global de 1,2 casos/1.000 personas/año¹⁴. La incidencia en nuestra población, aunque coincide con estos estudios al estar situada por debajo del 1% anual, podría ser algo más elevada que en estos países nórdicos al estimarse globalmente en 8,2 casos/1.000 personas/año a expensas sobre todo del grupo de varones. En sujetos con TAG, nuestra estimación del 2% anual resultó próxima al 2,9% y al 1,5% anual de los estudios británicos de Whitehall¹⁵ y Bedford¹⁶, respectivamente. Aunque algún estudio de seguimiento encontró una incidencia anual superior al 10%¹⁷, la mayoría de los estudios prospectivos de mayor duración indican que, en general, la incidencia anual en sujetos con TAG oscila entre 2-5%¹⁸. Los resultados de nuestro estudio no hacen sospechar que nuestra población deba ser considerada de mayor riesgo que otras de su entorno.

La incidencia anual de TAG ajustada por edad en la cohorte de sujetos con TNG fue del 2%, observándose una mayor incidencia en el grupo de varones con respecto al de mujeres. Sin embargo, un 49,2% de la cohorte de sujetos con TAG al comienzo del estudio revirtieron al

TABLA 5

Riesgo de diabetes tipo 2 a 10 años asociado con diversas variables al comienzo del estudio. Análisis de regresión logística multivariado

Variable		OR	IC del 95% (OR)	z*	p	(1)	(2)
Modelo A							
Cohorte TNG y TAG (n = 497)							
Sexo	Varones	–	–	–	–		
Edad (años)	45-59	2,75	1,24-6,09	2,491	0,013		
	≥ 60	2,99	1,24-7,22	2,444	0,015		
TAG	Sí	8,23	3,13-21-58	4,284	0,001		
Antecedentes familiares de diabetes	Sí	4,17	1,80-9,63	3,339	0,001		
	Sí	2,25	0,98-5,21	1,901	0,057		
Modelo B							
Cohorte TNG (n = 438)							
Sexo	Varones	–	–	–	–		
Edad (años)	45-59	3,38	1,23-9,34	2,352	0,019		
	≥ 60	2,27	0,79-6,53	1,519	0,129		
Glucemia basal (mg/dl)	73-81,9	10,47	3,38-32,46	4,071	0,001		
	≥ 82	1,92	0,56-6,66	1,033	0,302		
		4,78	1,44-15-92	2,552	0,011		

TAG: tolerancia anormal a la glucosa; TNG: tolerancia normal a la glucosa; OR: odds ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. *test de Wald (Coeff./Se[Coeff]). (1) Log-Likelihood Ratio; Test de la χ^2 para el modelo completo. (2) Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, χ^2 .

cabo de los 10 años a TNG. Esta reversión es similar a la estimada por Warram, que fue de un 37% tras 8 años de seguimiento¹⁹. Una reversión tan elevada podría significar que los criterios utilizados para clasificar la tolerancia a la glucosa de un sujeto podrían ser poco específicos, dando lugar a abundantes falsos positivos (esto es, sujetos clasificados como portadores de una tolerancia anormal a la glucosa pero que en realidad tienen tolerancia normal). También podría significar que la TAG no es un estadio necesario en la etiopatogenia de progresión a diabetes mellitus tipo 2.

Como era de esperar, la edad se confirma también en nuestro estudio como un factor muy importante, con un mayor incremento de riesgo pasados los 60 años de edad. Por tanto, y si la expectativa de vida continúa aumentando, también lo hará la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestra población en los próximos años. El sexo es un factor cuyo papel en la progresión a diabetes mellitus tipo 2 es todavía controvertido, con evidencias tanto a favor¹⁴ como en contra de su posible implicación²⁰. El presente estudio pone de manifiesto un riesgo tres veces mayor en varones que en mujeres, algo superior al exceso de riesgo estimado en varones por Haffner (OR = 1,56, IC del 95%, 0,91-2,68) y muy próximo a la significación estadística tras ajustar por diversas variables, incluyendo el origen étnico de los participantes²¹.

La glucemia basal fue un predictor importante en sujetos con TNG, especialmente para glucemias superiores a 82 mg/dl en las que el riesgo se cuadruplicó, y coincidiendo con los resultados del estudio Finnmark, tanto en varones como en mujeres¹⁴. Cuando el análisis se realizó incluyendo la cohorte de sujetos con TAG, el diagnóstico basal de ésta resultó altamente predictivo de la subsiguiente progresión a diabetes mellitus tipo 2, anulando la importancia de la glucemia basal y pasando a ocupar su lugar. Por tanto, en nuestra población el riesgo resultó 4 veces mayor en los sujetos con TAG, estimación algo superior a la obtenida por Haffner (OR = 3,0; IC del 95%, 1,85-4,88) e inferior a la obtenida en el estudio de París (OR = 9,6; IC del 95%, 5,5-16,8)²². El diagnóstico de TAG es generalmente reconocido como un factor de riesgo en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2¹⁸. Sin embargo, no está claro hasta qué punto la condición de TAG debería ser considerada como un factor de riesgo desencadenante de diabetes mellitus o un estadio detectable en el proceso etiopatogénico de esta enfermedad. De cualquier forma, este elevado riesgo de progresión a diabetes mellitus tipo 2 en sujetos diagnosticados de TAG podía convertir a este colectivo en objeti-

vo de programas de intervención y/o prevención.

En cuanto a la presencia de antecedentes familiares, nuestro estudio demostró que, aunque en el límite de la significación estadística debido probablemente al tamaño muestral, la presencia de antecedentes familiares constituye un factor de riesgo. Este resultado corrobora la importancia del componente hereditario en la etiopatogenia de este proceso, sugerida por anteriores estudios²³.

La obesidad ha sido uno de los factores que con más consistencia ha aparecido asociado al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en estudios de prevalencia^{1,3} y también en algunos estudios de incidencia^{24,25}. Si bien nuestro análisis de la variación porcentual media del IMC indica cierta asociación estadística entre el incremento de IMC y la progresión a diabetes mellitus tipo 2, el IMC basal no aparece en nuestros datos como un factor de riesgo independiente en la progresión a diabetes mellitus tipo 2, como tampoco aparece en el análisis combinado de 6 estudios prospectivos en diversas poblaciones, en los que el efecto estimado del IMC basal resultó prácticamente nulo (OR = 1,03) para incrementos de 1 kg/m²²⁰. Estos resultados sugieren que el IMC podría comportarse más como un factor precipitante que desencadenante en la progresión a diabetes mellitus tipo 2²⁶. Además, el incremento del IMC necesario podría ser menor en los sujetos con TAG que en los sujetos con TNG. Este hallazgo contribuiría a explicar que el IMC apareciera como un factor de riesgo independiente en estudios de prevalencia²⁷ y que apareciera o no en estudios de incidencia realizados en poblaciones similares, como en los estudios Whitehall¹⁵ y Bedford¹⁶. En el Whitehall, un estudio de seguimiento a 5 años, Jarrett et al no observaron un efecto independiente del IMC en la progresión a diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los mismos autores, en el estudio Bedford, un estudio de seguimiento a 10 años, tampoco observaron un efecto del IMC en la progresión a diabetes mellitus durante los primeros 5 años del seguimiento, pero sí en los últimos 5 años. Otra posible explicación a nuestros resultados podría ser la poca idoneidad del IMC para representar el efecto de la grasa corporal en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. Como sugieren otros autores, quizás la razón cintura/cadera²⁸ o la duración de la condición de obesidad²⁹ fueran datos más indicados.

Las presiones arteriales sistólica y diastólica, que individualmente parecen asociarse a una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en los sujetos con una presión arterial más elevada, finalmente no constituyeron factores de riesgo inde-

pendientes en nuestros datos tras ajustar por las restantes variables de interés.

Los factores de riesgo para progresión a diabetes mellitus tipo 2 en nuestro medio resultaron similares a los de otras poblaciones, incluso a los de poblaciones con un mayor riesgo que la nuestra, sugiriendo que, al margen de una mayor o menor predisposición genética, el mecanismo etiopatogénico es común en general.

Agradecimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Asociación de Diabéticos de Vizcaya y a la Asociación de Educadores en Diabetes de Euskadi (AEDE) por los medios facilitados para la realización de este trabajo. Al Dr. Víctor Elorza por su colaboración en la recogida de datos. Al Ayuntamiento de Lejona por su colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1995.
- 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.
- WHO Study Group. Diabetes mellitus: technical report series n.º 727. Ginebra: WHO, 1985.
- StataCorp. Stata reference manual, release 5.0. College Station, TX: Stata Corporation, 1997.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic Regression. Nueva York: John Wiley & Sons Inc., 19889.
- Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetes and normoglycaemic controls and risks indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
- De Grauw WJ, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJ, Van Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabetic Med* 1995; 12: 117-122.
- Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE. Over-mortality as related to age and gender in patients with established non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diab Comp* 1997; 11: 77-82.
- Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998, 41: 1010-1016.
- Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargero G, Gallone G et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42: 297-301.
- Vilbergsson S, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Hreidarsson AB, Sigfusson N. Prevalence and incidence of NIDDM in Iceland: evidence for stable incidence among males and females 1967-1991-The Reykjavik Study. *Diabetic Med* 1997; 14: 491-498.
- Anderson DK, Svardsudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972-1987. *Diabetic Med* 1991; 8: 428-434.
- Reunainen A. Prevalence and incidence of type 2 in Finland. *Acta Endocrinol* 1984; 262: 31-35.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Sex differences in risk factors for clinical diabetes mellitus in a general population: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 49-58.

15. Jarret RJ, Keen H, Fuller JH, McCartney M. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance (borderline diabetes). *Diabetologia* 1979; 16: 25-30.
16. Keen H, Jarrett RJ, McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982; 22: 73-78.
17. 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 1): 12-14.
18. Alberti KM. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 (Supl 1): 3-8.
19. Warra JH, Sigal RJ, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS. Natural history of impaired glucose tolerance: follow-up at Joslin Clinic. *Diabetic Med* 1996; 13 (Supl 1): 40-45.
20. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Conner EL, Dowse GK et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. An analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710.
21. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 1997; 40: 62-66.
22. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population: Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.
23. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 342: 925-929.
24. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thompson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *Br Med J* 1995; 310: 560-564.
25. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willet WC, Rosner BA et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurse's Health Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 614-619.
26. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 587-592.
27. Bayo J, Latorre PM, García F, Vázquez JA. Factores de riesgo asociados a la prevalencia de diabetes mellitus no insulinodependiente en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 572-577.
28. Han TS, Feskens EJ, Lean ME, Seidell JC. Associations of body composition with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1998; 15: 129-135.
29. Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Muto T et al. Association between duration of obesity and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 256-260.