

# Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias

Alberto Goday

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Mar. Barcelona.

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por las complicaciones crónicas que produce y por su elevada tasa de mortalidad. La forma más exacta de estimar la prevalencia de la DM es la práctica de un test de tolerancia oral a la glucosa. En España, la prevalencia de la DM se estima en un 6,2% para los grupos de edad 30-65 años, y del 10% para 30-89 años. La proporción de DM conocida frente a la ignorada oscila entre 1:3 y 2:3 del total. Los factores de riesgo de las DM más importantes son la edad, la obesidad y la historia familiar de DM. La incidencia de la DM tipo 2 se estima en 8/1.000 habitantes año, y la de DM tipo 1 en 11-12 casos por 100.000 habitantes y año. La prevalencia de las distintas complicaciones crónicas varía en función del tipo de DM, tiempo de evolución y grado de control metabólico, estimándose globalmente en la siguiente: neuropatía, un 25%; retinopatía, un 32%, y nefropatía, un 23%. La DM es una de las principales causas de mortalidad en España, ocupando el tercer lugar en mujeres y el séptimo en varones.

**Palabras clave:** *Diabetes mellitus. Incidencia. Prevalencia. España.*

## Epidemiology of Diabetes and its Non-Coronary Complications

Diabetes mellitus is among the diseases with great impact on health and society, not only for its high prevalence but also for its chronic complications and high mortality. The most precise method to investigate the prevalence of diabetes is by oral glucose tolerance testing. In Spain, the prevalence of diabetes in the 30-65 year-old population is estimated to be 6.5% among 30-to-65-year old, and 10.3% among the 30-to-89 year-old population. The ratio of known to unknown diabetes ranges from 1:3 to 2:3. The incidence of diabetes mellitus type 2 in Spain is 8/1000 persons per year, and the incidence of type 1 is 11 to 12 cases per 100,000 persons per year. The prevalence of chronic complications varies according to type of diabetes, time since onset and degree of metabolic control: neuropathy 25%, retinopathy 32% and nephropathy 23%. Diabetes is one of the most important causes of death in Spain, occupying third place for women and seventh for men.

**Key words:** *Diabetes mellitus. Incidence. Prevalence. Spain.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades con mayor prevalencia y repercusión sociosanitaria, no sólo por su elevada frecuencia, sino también por el impacto de las complicaciones crónicas de la enfermedad o el papel que desempeña como factor de riesgo de la patología cardiovascular. A menudo, cuando se citan las cifras relacionadas con determinadas patologías, se hace de acuerdo con los valores descritos en EE.UU. o en países anglosajones. En muchas ocasiones esta referencia se hace de forma obligada

por carecer de datos de nuestro país; en otras, por considerar que las cifras anglosajonas serán más fiables o sólidas que las españolas. Obviamente, si deseamos conocer la magnitud de una enfermedad en nuestro medio, lo ideal sería disponer de datos epidemiológicos de nuestra población.

En los últimos años se han desarrollado en España algunos estudios epidemiológicos que nos permiten disponer de datos fiables sobre los aspectos más relevantes de la epidemiología de la diabetes en nuestro país.

## MÉTODOS PARA ESTIMAR LA PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS

La prevalencia de la diabetes se puede estimar por varios métodos: los registros médicos, la estimación del consumo de fármacos, la entrevista aleatoria en una muestra de población y la realización de pruebas

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. Alberto Goday.  
Servicio de Endocrinología. Hospital del Mar.  
P.º Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.

analíticas, ya sea una glucemia en ayunas o al azar, o bien la práctica de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)<sup>1</sup>. La interpretación de los resultados de este test también varía en función de los criterios utilizados<sup>2,3</sup>. Los diferentes métodos proporcionan información distinta. Así, la encuesta a la población informa sobre DM diagnosticada y declarada; la encuesta a médicos, de la DM diagnosticada y controlada; el muestreo de historias clínicas da cuenta de la DM diagnosticada y registrada en población asistida; el consumo de fármacos, de la DM diagnosticada y farmacotratada; la glucemia al azar, de la DM diagnosticada e ignorada (no totalmente), y finalmente el TTOG informa de la DM conocida e ignorada, además de situaciones de riesgo para DM.

Durante muchos años los únicos datos conocidos de prevalencia de la DM en España eran los referidos a diabetes declarada por la población encuestada o por los médicos<sup>4,5</sup>, estimaciones de prevalencia de diabetes tratada con fármacos utilizando el método de la dosis diaria definida<sup>6</sup> (consiste en la dosis media establecida por estudios previos estandarizados a escala internacional) o el de la dosis diaria prescrita, que se basa en calcular la dosis media utilizada en el área en cuestión a partir de un muestreo sobre médicos prescriptores<sup>7,8</sup>. Todos estos estudios han tenido indudable interés, sobre todo en ausencia de los realizados sobre población general mediante TTOG. No obstante, infraestiman la prevalencia de la DM dado que no incluyen la tratada únicamente con dieta, la ignorada o la no registrada. Por todo ello nos referiremos con más extensión y específicamente a estudios de prevalencia de DM realizados en población general mediante TTOG.

### PREVALENCIA DE LA DIABETES TIPO 2 CONOCIDA E IGNORADA EN ESPAÑA

En la tabla 1 se resumen los datos publicados en España<sup>9-17</sup>. Recientemente se han realizado excelentes estudios sobre prevalencia total de diabetes en nuestro país que nos ofrecen datos sobre población general de DM conocida, ignorada, y también tolerancia alterada a la glucosa (TAG). El de la provincia de León

(530.983 habitantes) consiste en un estudio transversal en la población adulta (mayores de 18 años) de la provincia de León, efectuado mediante un muestreo aleatorio polietápico de 572 individuos a los que se administró un cuestionario sobre toma de fármacos hipoglucemiantes, glucemia basal capilar y TTOG<sup>9</sup>. Los criterios utilizados para la valoración fueron los postulados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985. La prevalencia total de diabetes fue del 5,6% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,7-7,5%), siendo la de diabetes conocida del 3,9% (IC del 95%, 2,3-5,5%) y la de diabetes no conocida del 1,7% (IC del 95%, 0,7-2,9%), con una relación diabetes conocida:ignorada de 2,2:1. Los factores de riesgo asociados a diabetes fueron la edad, la historia familiar de diabetes y la obesidad<sup>9</sup>.

Entre 1984 y 1985 se realizó en Lejona (Vizcaya) un estudio transversal para conocer la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a partir de una muestra de 862 habitantes mayores de 30 años seleccionados aleatoriamente de una población censada de 11.515 habitantes<sup>10</sup>. La prevalencia observada de DM fue de un 6,4%, de la que el 3,6% correspondía a DM no conocida y un 2,8% a DM conocida. La prevalencia de TAG, también denominada intolerancia a la glucosa o intolerancia hidrocarbonada, fue de un 10,4%. Al estudiar los factores de riesgo asociados a la prevalencia de DM2, los más importantes fueron la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica (PAS)<sup>11,12</sup>.

La prevalencia de la DM2 en Cataluña<sup>13</sup> se investigó mediante un muestreo bietápico por poblaciones y por grupos de edad y sexo, proporcional a la población general de Cataluña. La muestra fue de 3.839 individuos de 30 a 89 años de edad. Se practicó una TTOG a fin de detectar DM conocida, ignorada y TAG, utilizando los criterios diagnósticos establecidos por la OMS en 1985. La prevalencia total de diabetes para el grupo de 30-89 años fue de un 10,3% (IC del 95%, 9,1-11,6%), con unas tasas de DM conocida, ignorada y TAG del 6,4, el 3,9 y el 11,9% en varones, y del 6,9, el 3,4 y el 11,9% en mujeres, respectivamente. La prevalencia ajustada para el grupo de edad 30-64 años fue del

TABLA 1. Prevalencia de la DM2 e intolerancia a la glucosa en España

Autor, año	Área	Edad (años)	Muestra	Prevalencia DM2	Prevalencia TAG	Criterios diagnósticos
Franch et al <sup>9</sup> , 1992	León	> 18	572	5,6%	10,3%	1985
Bayo et al <sup>10</sup> , 1993	Lejona (Vizcaya)	> 30	862	6,4%	10,4%	1985
Vila et al <sup>18</sup> , 1994	Cerdaña (Cataluña)	> 6	692	5,5%	No	1985
Muñiz et al <sup>24</sup> , 1995	Galicia	40-69	1.275	7,5%	No	1985
Tamayo et al <sup>14</sup> , 1997	Aragón	10-74	995	6,1%	7,2%	1985
Castell et al <sup>13</sup> , 1999	Cataluña	30-89	3.839	10,3%	11,9%	1985
Botas et al <sup>17</sup> , 2001	Asturias	30-75	1.034	9,9%	13,2%	1985
De Pablos et al <sup>16</sup> , 2001	Guía (Canarias)	> 30	691	18,7%	17,1%	1985
				15,9%		1997

6,1% (7,1% en varones y 5,2% en mujeres). Los factores asociados a DM fueron la edad, obesidad, hipertensión arterial e historia familiar de diabetes. En relación con la edad, la prevalencia es mínima en el grupo de edad de 30 a 49 años, con una tasa del 2,5% (IC del 95%, 1,4-3,6%) y máxima en el grupo de 70 a 89 años, con una tasa del 24% (IC del 95%, 19,7-28,3%). En este sentido, es importante destacar que cuando se cita una tasa de prevalencia es fundamental especificar el grupo de edad a que se refiere.

El estudio Guía se realizó en el municipio de Nuestra Señora de Guía, que está situado en el Noroeste de la isla de Gran Canaria<sup>16</sup>. Tiene la particularidad de que la mayoría de la población es canaria —es decir, que tres de los 4 abuelos han nacido en Canarias— y hay muy poca población foránea. El municipio tiene 12.383 habitantes. A partir del Padrón Municipal actualizado se efectuó un muestreo aleatorio estratificado por sexo y grupos quinquenales de edad a partir de los 30 años, agrupando conjuntamente a las personas de 85 años cumplidos y mayores. Se calculó (redondeando por exceso) el número de personas a muestrear en cada estrato quinquenal considerando su respectiva población como finita, estimando una prevalencia del 10% y un margen de error en más o en menos inferior al 6% con un IC del 95%, mediante el programa SAMPLE. Participaron en el estudio 691 habitantes, lo que representó una tasa media de respuesta del 76,3%. La tasa de respuesta fue similar en todos los grupos por edad y sexo. La prevalencia de DM fue del 15,9% (criterios 1997-ADA)<sup>3</sup> y del 18,7% (criterios 1985-WHO)<sup>2</sup>; la prevalencia de glucosa basal alterada fue del 8,8% y la de TAG del 17,1%. La prevalencia de DM ajustada a la población mundial de Segi fue del 12,4% (1985-OMS). Esto representa la prevalencia más elevada de toda Europa<sup>16</sup>.

El estudio de prevalencia más reciente es el realizado en Asturias<sup>17</sup>. Con el objetivo de conocer la prevalencia de DM2 y TAG en la población adulta de Asturias, se diseñó un estudio poblacional transversal sobre 1.034 personas (54,1% mujeres) de entre 30 y 75 años seleccionadas aleatoriamente. Se realizaron cuestionario, exploración y sobrecarga oral de glucosa con extracción venosa basal y a las 2 h. Se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos por la OMS en 1985. La prevalencia de DM2 global fue del 9,9% (IC del 95%, 8,2-11,7%); DM conocida, del 4% (IC del 95%, 2,8-5,1%); DM ignorada, del 5,9% (IC del 95%, 4,5-7,4%), con una ratio diabetes ignorada:conocida de 1,5:1. La prevalencia de TAG fue del 13,3% (IC del 95%, 11,3-15,2%). La prevalencia de DM2 para la población de Segi (30 y 64 años) fue del 8,2% en varones y del 5,2% en mujeres. Los factores asociados a DM de manera independiente son la edad, la hipertensión arterial, tener antecedentes familiares de diabetes, la obesidad y la hipertrigliceridemia. De acuerdo con estos resultados, la prevalencia de DM2 en la pobla-

ción adulta de Asturias (9,9%) es moderadamente elevada y similar a la observada previamente en nuestro país<sup>9-15</sup> y en otras poblaciones blancas en el mundo.

En los estudios de base poblacional sobre prevalencia total de DM2 mediante TTOG se puede detectar la tasa de prevalencia de la DM conocida, así como de la ignorada hasta la realización del estudio. Clásicamente se ha dicho que la proporción de DM conocida:ignorada es de 1:1. En los estudios de Aragón<sup>14</sup>, Lejona<sup>10</sup>, León<sup>9</sup>, Cataluña<sup>13</sup> y Asturias<sup>17</sup> las prevalencias de DM conocida:ignorada son de 3,1:3,0; 2,8:3,6; 3,9:1,7; 6,7:3,6 y 4:5,9, respectivamente. En todo caso, una gran proporción de personas que presentan DM en España actualmente desconocen padecer esta enfermedad, por lo que podría ser útil plantear estrategias de diagnóstico precoz en los grupos de población de alto riesgo.

Existen otros estudios de prevalencia de DM2 practicados en muestras de población más pequeñas o sin utilizar la TTOG que, aunque presentan datos más locales, tienen indudable interés<sup>18-24</sup>.

## PREVALENCIA DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL MUNDO

La prevalencia de la DM varía ampliamente en el mundo (tabla 2)<sup>25-27</sup>. En muchas zonas del mundo la DM2 aparece en proporciones epidémicas. Los grupos conocidos con mayor prevalencia son los indios Pima, residentes en una reserva del estado de Arizona, y la población de Nauru, en Oceanía, donde la enfermedad afecta a más del 20% de sus habitantes (tasas ajustadas a la población mundial)<sup>25</sup>. No obstante, otras poblaciones también tienen elevadas tasas de la enfermedad. En general, las poblaciones más afectadas son aquellas en las que el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental, o bien se han industrializado rápidamente en un período de tiempo relativamente corto<sup>26,27</sup>. Esto es especialmente evidente en determinados países del sudeste asiático, en algunos de Oceanía o en reservas indias de Norteamérica. A partir de lo anterior, se considera que la DM2 será una de las epidemias del siglo XXI.

Existen muchas posibles razones que explican la variabilidad encontrada en la prevalencia de la DM. Algunas son las siguientes: longevidad, historia familiar, raza, urbanización, migración, obesidad, dieta, actividad física y nutrición fetal/neonatal<sup>28</sup>. La incidencia de DM2 alcanza un máximo en los grupos de edad más avanzada. Por ello, en poblaciones con corta esperanza de vida la prevalencia puede parecer falsamente baja. Existe una predisposición racial a la DM2, con algunas etnias relativamente protegidas como las melanesias. Ello se constata cuando se comparan diferentes razas del mismo país<sup>29</sup>. Existe también una determinación genética en todos los grupos raciales. En consecuencia, tener un familiar de primer

**TABLA 2. Prevalencia<sup>a</sup> de la DM2: diferentes poblaciones en el mundo**

Población	Grupo de edad (años)	Prevalencia ajustada por edad (%)
Islas Solomon (Melanesia)	20+	0,7
Papúa Nueva Guinea (Melanesia)	20+	0,7
Tanzania (raza negra)	15+	0,9
Nigeria (raza negra) (Rotimi et al, 1999)	25-75	1
Camerún (raza negra) (Mbanya et al, 1997)	24-74	1,1
Reino Unido (Pool area) (Gatling et al, 1998)	15+	1,44
Indonesia	15+	1,7
Islandia (Vilbergsson et al, 1997)	30-79	2,5
Australia (caucásicos)	25+	3,3
Singapur (raza china)	18+	4,0
India (indios nativos) (Ramachandran et al, 1999)	20+	5,9
EE.UU. (raza blanca)	20-74	6,1
España (Cataluña) (Castell et al, 1999)	30+	6,1
Tanzania (musulmanes)	15+	7,1
Europa (DECODE Study Group, 1999)	30+	7,2
Singapur (malayos)	18+	7,6
Singapur (raza india)	18+	8,9
Sudáfrica (Mamre city) (Levitt et al, 1999)	15+	10,8
Mauricio (raza china)	25+	11,9
Jamaica (Rotimi et al, 1999)	25-74	12
Mauricio (raza india)	25+	12,4
EE.UU. (mejicanos)	20-74	12,6
EE.UU. (raza negra) (Rotimi et al, 1999)	25-74	13
India (Trivandrum city) (Raman et al, 1999)	30-64	13,7
Kuwait (Abdella et al, 1998)	20+	14,8 <sup>b</sup>
Alemania (Kohler et al, 1999)	40-70	15,1 <sup>b</sup>
Australia (autóctonos)	20+	15,6
Taiwan (Penghu Islets) (Chen et al, 1999 <sup>a</sup> )	40+	16,8
Nauru	20+	24,3
Canadá (nativos de Sandy Lake) (Harris et al, 1997)	18+	26,1
EE.UU. (indios Pima)	20+	34,1

<sup>a</sup>Usando los criterios diagnósticos de la ADA (1997), OMS (1985) o del NDDG (1979); <sup>b</sup>tasas brutas. Las prevalencias expresamente no referenciadas han sido extraídas de Bennet et al, 1992, y Alberti y Taylor, 1989.

grado con DM2 confiere hasta un 40% de riesgo, mientras que en gemelos idénticos la concordancia para la DM2 es casi del 100%, mucho mayor que para la DM1. La urbanización dobla el riesgo de padecer DM2 en la mayoría de los estudios<sup>30</sup>. La obesidad es probablemente el factor de riesgo más estudiado desde el estudio pionero de West et al<sup>31</sup>, aunque supone un factor precipitante más que una causa fundamental de la diabetes.

## INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 2

Dado que la DM2 es una enfermedad de curso silente, sin un inicio brusco ni una fecha exacta en que un individuo pasa a padecerla, es difícil plantear estudios de incidencia de la enfermedad. Éstos deben hacerse, a fin de detectar diabetes asintomática, mediante pruebas específicas, glucemia y/o TTOG repetidas anualmente o tras un lapso de tiempo en la población general. Sobre la muestra de población del estudio de prevalencia de DM de Lejona (Vizcaya)<sup>10</sup>, se practicó 10 años después un segundo test de TTOG con lo que se pudo determinar la incidencia acumulada de DM en 10 años, cifrada en 8 casos por 1.000 habitantes y 10 años<sup>12</sup>. En conjunto, la incidencia anual de DM2 en estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/1.000 personas<sup>32-45</sup>. Este estudio, por su metodología y resultados, merece ser comentado en profundidad. La incidencia de Lejona, aunque coincide con estos estudios al situarse por debajo del 1% anual, podría ser algo más elevada que en otros países al estimarse globalmente en 8,2 casos/1.000 personas/año a expensas, sobre todo, del grupo de varones. En sujetos con TAG la estimación obtenida del 2% anual resultó próxima al 2,9 y al 1,5% anual de los estudios británicos de Whitehall<sup>32</sup> y Bedford<sup>45</sup>, respectivamente. Aunque algún estudio de seguimiento encontró una incidencia anual superior al 10%<sup>46</sup>, mayoritariamente los estudios prospectivos más largos indican que, en general, la incidencia anual en sujetos con TAG oscila entre el 2 y el 5%<sup>47</sup>. La incidencia anual de TAG ajustada por edad en la cohorte de sujetos con tolerancia normal a la glucosa (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 revirtió al cabo de los 10 años a TNG, reversión similar a la estimada por Warram et al de un 37% tras 8 años de seguimiento<sup>48</sup>. Como era de esperar, la edad se confirma también en el estudio de Lejona como un factor muy importante, mostrando un mayor incremento de riesgo pasados los 60 años de edad. Por tanto, si la expectativa de vida continúa aumentando, también lo hará la incidencia de DM2 en los próximos años. El sexo es un factor cuyo papel en la progresión a DM2 permanece todavía en controversia, con evidencias tanto a favor<sup>44</sup> como en contra de su posible implicación<sup>49</sup>. El estudio de Lejona demuestra un riesgo 3 veces mayor en varones que en mujeres, algo superior al exceso de riesgo estimado en varones por Haffner et al (*odds ratio* [OR] = 1,56; IC del 95%, 0,91-2,68%) muy próximo a la significación estadística tras ajustar por diversas variables, incluyendo el origen étnico de los participantes<sup>50</sup>. 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, coincidiendo con los resultados del estudio Finnmark tanto

en varones como en mujeres<sup>46</sup>. Cuando se realizó el análisis incluyendo la cohorte de sujetos con TAG, el diagnóstico basal de TAG resultó altamente predictivo de la subsecuente progresión a DM, anulando la importancia de la glucemia basal y pasando a ocupar su lugar. Por tanto, en esta población el riesgo resultó 4 veces mayor en los sujetos con TAG, estimación algo superior a la obtenida por Haffner et al (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%)<sup>51</sup>. El diagnóstico de TAG es generalmente reconocido como un factor de riesgo en el desarrollo de DM. Sin embargo, no está claro hasta qué punto la condición de TAG debería ser considerada un factor de riesgo desencadenante de DM o un estadio detectable en el proceso etiopatogénico de la DM. De cualquier forma, este elevado riesgo de progresión a DM en sujetos diagnosticados de TAG podría convertir a este colectivo en objetivo de programas de intervención y/o prevención. En cuanto a la presencia de antecedentes familiares, el 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 apuntada por anteriores estudios<sup>52</sup>. La obesidad ha sido uno de los factores que más consistentemente han aparecido asociado al riesgo de DM en estudios de prevalencia<sup>53</sup> y también en algunos de incidencia<sup>54</sup>. Si bien el análisis de la variación porcentual media del IMC indica cierta asociación estadística entre el incremento de éste y la progresión a DM, el IMC basal no aparece, en el estudio de Lejona, como un factor de riesgo independiente en la progresión a DM. Tampoco aparece en el análisis combinado<sup>49</sup> de 6 estudios prospectivos, en los que el efecto estimado del IMC basal resultó prácticamente nulo (OR = 1,03) para incrementos de 1 kg/m<sup>2</sup>. En conclusión, los resultados de los estudios de Lejona<sup>10-12</sup> no hacen sospechar que esta población deba ser considerada de más riesgo que otras de su entorno. Los factores de riesgo para progresión a DM resultaron similares a los de otras poblaciones, incluso a los de poblaciones con un mayor riesgo que la estudiada, lo que apunta a que, al margen de una mayor o menor predisposición genética, el mecanismo etiopatogénico es común en general.

## INCIDENCIA DE DIABETES TIPO 1

Hasta hace pocos años no existía en España, al igual que en la mayoría de los países a excepción de algunos estudios escandinavos, británicos y norteamericanos, datos referentes a la incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). En la pasada década se celebraron diversas reuniones de consenso con el fin de poner en marcha investigaciones epidemiológicas con metodo-

logía estandarizada y validada para disponer de resultados comparables en el ámbito internacional<sup>55</sup>.

Los primeros datos publicados siguiendo la metodología citada han sido los obtenidos sobre incidencia de DM1 en Cataluña<sup>56</sup> y en la Comunidad Autónoma de Madrid<sup>57</sup>. El registro catalán de DM1 es un estudio prospectivo sobre la población de toda la comunidad autónoma durante el período 1987-1990, incluyendo todos los nuevos casos de DM1 de 0 a 14 años, así como el grupo de edad de 15 a 29 años (población de riesgo 0-29 años de 2.690.394 habitantes). La exhaustividad, calculada por el método de la captura-recaptura, fue de 90,1%. La incidencia observada por Goday et al<sup>56</sup> para el grupo de 0-14 años fue de 11,3/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 10,3-12,4%), siendo para el grupo de 15-29 años de 9,9/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 9,8-10,8%). La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones. Como en otros países, la incidencia de DM1 sigue un patrón estacional, con picos de incidencia en los meses fríos del año. El estudio de la Comunidad Autónoma de Madrid<sup>57</sup> incluyó todos los casos de edad inferior a 15 años sobre una población de riesgo (menores de 15 años) de 1.105.243 habitantes, de forma retrospectiva sobre el período 1985-1988. La veracidad o exhaustividad del estudio, aplicando el método de la captura-recaptura, fue del 90%, y la incidencia estimada de 11,3/100.000 habitantes/año (IC del 95%, 10,3-12,4%).

Recientemente otros estudios realizados en Málaga<sup>58,59</sup>, Navarra<sup>60</sup>, Extremadura<sup>61</sup> y Canarias<sup>62</sup>, incluyendo los grupos de edad 0-14 años y el citado método de la captura-recaptura, han obtenido resultados muy similares a los anteriormente expuestos<sup>63,64</sup> (tabla 3). La comparación de los estudios realizados ha permitido estimar la incidencia absoluta para toda España, por provincias y comunidades autónomas<sup>63</sup>. De estos estudios cabe destacar cuatro aspectos. En primer lugar, estos datos son los primeros adecuadamente validados que se han obtenido en la zona mediterránea. En segundo lugar, es interesante la gran similitud de las incidencias halladas entre ellos en el grupo de 0 a 14 años, sobre todo teniendo en cuenta la extraordinaria heterogeneidad mundial en la incidencia de la enfermedad. En tercer lugar, la alta incidencia observada en España, muy superior a la estimada en otros países europeos, desmoronó la hipótesis del gradiente norte-sur de incidencia de diabetes, postulado la pasada década. Por último, pese a que no se ha demostrado la existencia de un claro gradiente norte-sur, las causas de la gran heterogeneidad que ofrece la incidencia de diabetes, con diferencias de 10 hasta 40 veces (Finlandia en relación con Francia o Japón), constituyen uno de los grandes retos de la investigación actual.

TABLA 3. Incidencia de DM1 en España

Autores, año	Grupos de edad	Población de riesgo	Período del estudio	Incidencia (IC)/100.000 habitantes/año
Serrano-Ríos et al <sup>57</sup> , 1990	0-14	1.105.243 Madrid	1985-1988	11,3 (10,3-12,4)
Goday et al <sup>56</sup> , 1992	0-14	1.295.763 Cataluña	1987-1990	11,5 (10,6-12,5)
Goday et al <sup>56</sup> , 1992	15-29	1.394.631 Cataluña	1987-1990	9,9 (9,8-10,8)
Calle-Pascual et al <sup>7</sup> , 1992	0-14	33.679 Ávila	1987-1990	14,9 (9,6-23,7)
López Siguero et al <sup>59</sup> , 1992	0-14	Málaga	1982-1988	11,4 (9,7-13,1)
Chueca et al <sup>60</sup> , 1997	0-14	Navarra	1975-1991	9,5 (8,2-11,1)
Morales-Pérez et al <sup>61</sup> , 2000	0-29	Badajoz	1992-1996	12,8 (11,0-14,7)
Carrillo <sup>62</sup> , 2000	0-29	Canarias	1995-1996	15,0 (13,0-17,0)

Existen evidencias que indican que la incidencia de DM1 está aumentando<sup>65</sup>. Dado que la DM1 es una de las causas de exención del servicio militar, algunos autores han utilizado esta información para investigar posibles aumentos de incidencia de DM1. En realidad, la exención de la prestación militar por diabetes no identifica exactamente la incidencia (nuevos casos) de DM1, sino la incidencia acumulada a la edad en que se realiza dicha prestación (de 17 a 20 años), o estudio de cohortes por año de nacimiento, obviamente sólo en varones. La estrategia de estudio tiene ciertas limitaciones y sesgos, pero indudable interés, en ausencia de otras fuentes más exactas. Esta metodología se utilizó en nuestro país evaluando las cohortes de los varones nacidos entre 1964 y 1974 en todo el Estado, y se demostró un aumento progresivo y prácticamente lineal de la incidencia acumulada de diabetes a los 17 años, que pasaba de 0,918 en los nacidos en 1964 a 1,825 en los nacidos en 1974<sup>66</sup>. En 10 años, la incidencia acumulada prácticamente se ha doblado, con una tasa absoluta que pasa de 315 casos en la cohorte de 1964 a 671 casos en la de 1974. Los autores no detectaron diferencias geográficas interterritoriales durante el período analizado<sup>66</sup>.

Por otra parte, algunos estudios de incidencia que han agrupado una fase de recogida de casos retrospectiva con otra prospectiva, estudiando en conjunto extensos períodos de tiempo, han apuntado un progresivo aumento en la incidencia de DM1. Así, los datos más recientes del registro de DM1 de Málaga demuestran un evidente aumento en la incidencia de la enfermedad, de forma que si en las publicaciones iniciales de los autores la tasa inicial durante el período 1982-1988 se fijaba en 11 casos por 100.000 habitantes y año<sup>58</sup>, la investigación de períodos más recientes sitúa esta tasa en valores muy superiores, próximos a 18 casos por 100.000 habitantes y año<sup>59</sup>. Una situación similar se ha observado en Navarra<sup>60</sup>. Por el contrario, el registro catalán de DM1, desarrollado de forma prospectiva desde 1987, sobre una base poblacional de dos

millones y medio de personas menores de 30 años, ha demostrado una tasa de incidencia relativamente constante, sin ningún indicio indicativo de brotes epidémicos, y tampoco de aumento de incidencia o de tendencia a la atenuación del impacto numérico de la enfermedad<sup>56</sup>. Tampoco se han podido detectar cambios importantes en la incidencia de la enfermedad en Badajoz durante el período 1992-1996<sup>61</sup>.

Cuando se considera la información sobre epidemiología de la DM1 cabe puntualizar que, aun tratándose de una enfermedad relativamente frecuente, las tasas de incidencia son bajas. Esto condiciona que para investigar con cierta precisión su incidencia, brotes epidémicos, cambios seculares de incidencia o diferencias geográficas, es necesario analizar bases poblacionales amplias durante períodos prolongados de tiempo, lo que es especialmente difícil en una enfermedad que no es de declaración obligatoria. La detección de los casos se realiza, por tanto, a partir de la declaración por parte de los médicos dedicados a la atención diabetológica. Por consiguiente, para mantener vivo un registro es fundamental, aunque también difícil, conseguir esta colaboración y cooperación durante largos períodos de tiempo. Además, los estudios de carácter prospectivo tienen un valor intrínseco superior a los de tipo retrospectivo. Por todas estas razones, los estudios epidemiológicos prospectivos sobre DM1 que incluyen una base poblacional extensa y un período de tiempo prolongado son especialmente interesantes, por cuanto permiten detectar datos no evidentes en estudios más pequeños. Un ejemplo de esta situación es el estudio colaborativo europeo en el marco del programa Biomed llamado EURODIAB TIGER, que durante 10 años ha analizado la evolución de la incidencia de DM1 en una extensa muestra de la población europea<sup>67</sup>. En una reciente publicación, la investigación ha demostrado que en conjunto la incidencia de DM1 en Europa está aumentando, si bien de forma desigual, por edades y países<sup>68</sup>. Así, el cambio más evidente se ha observado en la población me-

nor de 5 años, caracterizada hasta ahora por la menor incidencia de la enfermedad, cuando se compara con los grupos de edad de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, o incluso de 15 a 29 años. En el segmento de menor edad (0-4 años), la tasa de incidencia aumentó un 6,3% entre 1989 y 1994, mientras que en los grupos de edad 5-9 lo hizo un 3,1% y en los de 10 a 14 un 2,4%. Por otra parte, en cuanto a países, el cambio más espectacular se ha observado en el este y centro de Europa, con tasas iniciales bajas, curiosamente en países que en los últimos años han sufrido importantes cambios socioeconómicos. Por el contrario, uno de los centros participantes con las tasas de incidencia más constantes durante los 6 años del período analizado (1989-1994) fue España (Cataluña), con un riesgo relativo anual exactamente de 1,00 (IC del 95%, 0,96-1,04%), mientras que en la mayoría de los países este factor es superior a la unidad.

## PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud de 1987 elaborada por el Ministerio de Sanidad y Consumo evidencian una prevalencia de diabetes declarada en personas de 1 a 15 años del 0,3% (del 0,5% de 1 a 4 años; del 0,2% de 5 a 14 años; del 0,3% en varones, y del 0,2% en mujeres). Aunque no se especifica el tipo de diabetes, el margen de edad restringe los casos prácticamente sólo a la DM1<sup>69</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

Existen escasos estudios epidemiológicos en España sobre complicaciones crónicas. Los problemas fundamentales de este tipo de estudios son básicamente dos. En primer lugar, la dificultad para establecer con exactitud la definición de caso, dada las diferentes sensibilidad, especificidad y complejidad de los métodos diagnósticos. En segundo lugar, el problema radica en que la mayoría de los estudios no se realizan sobre una base poblacional bien definida geográficamente, un registro de diabéticos o a partir de una cohorte, sino en función de los pacientes que reciben asistencia en el centro que lleva a cabo el estudio, lo que introduce sesgos y variables de confusión difíciles de corregir o controlar.

### Retinopatía diabética

La retinopatía diabética afecta al 15-50% de los pacientes con DM2, presentando alrededor del 10% retinopatías proliferativas. El 20-30% de las cegueras registradas es consecuencia de la retinopatía diabética<sup>70</sup>. Entre los afiliados a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), la DM es la tercera patología

causante de deficiencia visual. La DM presenta un riesgo relativo de pérdida de visión 20 veces superior al de la población no diabética. Las cataratas son 1,6 veces más frecuentes en la población diabética. El glaucoma de ángulo abierto es 1,4 veces más frecuente en los diabéticos<sup>71</sup>. Después de 20 años del diagnóstico de diabetes, prácticamente el 100% de los pacientes con DM1 y el 60% de los pacientes con DM2 presentan retinopatía diabética<sup>72</sup>.

### Nefropatía diabética

La nefropatía está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM2. El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos que padecen DM. Del 30 al 50% de estas personas, con una evolución de la enfermedad de 10 a 20 años, presenta algún grado de afección renal. Actualmente la DM supone la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis en España<sup>73</sup>. Se han realizado varios estudios sobre la prevalencia de las distintas fases de la nefropatía diabética, tanto en el ámbito autonómico de Cataluña<sup>74,75</sup>, Canarias<sup>76</sup> o Extremadura<sup>77</sup> como en el de toda España<sup>78,79</sup>. En las muestras estudiadas, la prevalencia de microalbuminuria es del 13% para la DM1 y del 23% para la DM2; la de macroproteinuria es del 4,6 al 5%, y la de insuficiencia renal del 4,8 al 8,4%<sup>74-79</sup>.

### Neuropatía diabética

Es la complicación más frecuente de la DM2, y se estima que alrededor del 40% de los diabéticos presentan algún tipo de alteración neuropática en el momento del diagnóstico. La prevalencia varía mucho de unos estudios a otros, dependiendo de los criterios diagnósticos empleados y de la sensibilidad de las pruebas utilizadas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente<sup>80</sup>. El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es 7 veces superior al de la población general. Así, la polineuropatía diabética afectaría a más del 40% de la población de pacientes con DM con más de 10 años de evolución de su enfermedad<sup>80</sup>.

Un estudio colaborativo de Figuerola et al nos ofrece una aproximación global a la prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes en España<sup>81</sup>. Sobre una muestra de 1.430 pacientes diabéticos, procedentes de 4 niveles diferentes de asistencia sanitaria (ambulatorios de endocrinología, hospitales comarcales, hospitales universitarios y unidades diabetológicas privadas), se observó, en los pacientes afectados de DM insulino dependiente, una prevalencia de retinopatía del 32% (no proliferativa, 21%; proliferativa, 9%; amaurosis, 2%), del 14% de neuropatía, del 14% de nefropatía y del 2% de pie diabético. En el grupo de DM no insulino dependiente, la prevalencia de retino-

patía fue del 42% (no proliferativa, 31%; proliferativa, 9%; amaurosis, 2%), del 30% de neuropatía; del 18% de nefropatía, y del 14% de pie diabético. Como los autores precisan en la publicación, este estudio contiene algunos sesgos: se excluyeron los médicos de familia y servicios de medicina interna, los centros participantes no fueron escogidos al azar y, por último, los criterios para definir las complicaciones crónicas fueron eminentemente clínicos, no estrictamente estandarizados para todos los centros. Aun así, creemos que el tamaño muestral, la globalidad de los datos obtenidos de cada paciente, así como la lamentable ausencia de estudios españoles de base poblacional sobre registros de diabetes, validan el interés actual de esta información. Un estudio elaborado en el área sanitaria de Vizcaya ofrece resultados similares<sup>82</sup>.

En todo caso, la elevada prevalencia de las complicaciones crónicas de la DM condicionan que esta enfermedad tenga un fuerte impacto sobre los costes sanitarios generales<sup>83,84</sup> y sobre los de hospitalización<sup>85</sup>.

No desarrollaremos los datos referentes a epidemiología de las complicaciones macroangiopáticas de la DM, porque serán objeto de otro manuscrito en esta sección.

## MORTALIDAD POR DIABETES

La hiperglucemia en sí misma se asocia a un incremento de la mortalidad, que se ha descrito mayor cuanto mayor es el nivel de glucemia basal<sup>86</sup>. A su vez, la edad, la hipertensión y la presencia de proteinuria también están independientemente asociadas al incremento de mortalidad por cualquier causa en la DM<sup>87</sup>.

En EE.UU. se estima que los fallecimientos de personas con DM2 suponen el 15-20% de todas las muertes en la población mayor de 25 años. La tasa de mortalidad es de 2 a 3 veces superior en pacientes cuyo diagnóstico de la enfermedad se realiza después de los 40 años<sup>88,89</sup>. En la mayoría de los países desarrollados, la diabetes ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. En los países europeos la tasa de mortalidad oscila entre el 8 y el 33 por 100.000 habitantes, siendo en España actualmente del orden del 23 por 100.000<sup>90</sup>. En la mayor parte de los estudios, las tasas de mortalidad son superiores para las mujeres que para los varones (en España, 29 frente a 16 por 100.000).

La estimación de la mortalidad en nuestro país ha sido realizada por la Subdirección General de Medicina Preventiva del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social en el período 1951-1974, publicada en su *Boletín Epidemiológico Semanal*<sup>91</sup>. Estos datos se obtuvieron a través de los certificados de defunción. Se ha cuestionado la fiabilidad del método ya que, en general, en un gran porcentaje de los certificados no se registra la diabetes como causa de muerte. En todo caso la información disponible posee un indudable interés,

máxime considerando que determinados estudios españoles afirman la validez de los datos que se registran en los certificados de defunción. La mortalidad (por 100.000 habitantes) aumenta para cualquier sexo a lo largo del período de observación, de modo que de ser 6,76 en 1951-1956 asciende a 16,09 en el período 1969-1974. En 1978 la mortalidad se estimó ya en 18,4/100.000 habitantes. Este incremento se observa más acentuado en la población femenina, y en ambos sexos aumenta por encima de los 65 años.

Regidor et al han publicado la evolución de las principales causas de mortalidad en España entre 1975 y 1988<sup>92</sup>. La tasa de mortalidad por diabetes pasó en el citado período de 14,8 a 13,8 en varones, y de 19,2 a 17,2 en mujeres (tasa por 100.000 habitantes ajustada por edad en función de la población estándar de 1970). La diabetes aparece en España como la tercera causa de muerte en mujeres (después de las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad isquémica del corazón) y la séptima en varones<sup>92</sup>. Es evidente que este rango se debería corregir en función del papel que desempeña la diabetes como causa que predispone a enfermedad cardiovascular o coronaria. Por provincias, el exceso de mortalidad por DM en España presenta una agregación geográfica en el sur, sudeste y provincias insulares<sup>93</sup>.

## FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE DIABETES

Los marcadores de riesgo para la DM2 incluyen la edad avanzada<sup>94</sup>, la obesidad<sup>9-14</sup>, la historia familiar de diabetes<sup>95,96</sup>, la etnia<sup>97-99</sup>, el nivel socioeconómico<sup>100,101</sup> y el estilo de vida occidental (se refiriere principalmente a la obesidad, dieta e inactividad física). Cada uno de ellos es probablemente un reflejo de los factores causales subyacentes. En la historia natural de la DM2 se describe un estado previo de intolerancia a la glucosa y de glucemia basal alterada<sup>102-105</sup>, estados que confirman que el riesgo a desarrollar DM2 aumenta cuanto mayor es el nivel de glucemia. La diabetes gestacional también puede ser un marcador de un estado prediabético.

Muchos estudios apoyan el papel de los factores fisiológicos y de estilo de vida en la etiología de la DM2. Entre tales factores se incluye, en primer lugar, la obesidad<sup>9-14</sup>, que se acompaña de resistencia a la insulina. La duración prolongada de la obesidad<sup>106,107</sup> y la presencia de obesidad central<sup>108</sup> también se han asociado a una mayor incidencia de DM2. Más polémica es la cuestión de si la dieta en sí misma precipita la diabetes independientemente de la obesidad. Estudios recientes indican que cambios importantes en la tolerancia a la glucosa ocurren con el cambio de la dieta tradicional a la occidental, y viceversa<sup>109-111</sup>. Otros estudios describen los efectos protectores de una dieta rica en fibra, cereales integrales y magnesio<sup>112</sup>, aunque

en un estudio sólo se observó mayor protección a mayores niveles séricos de magnesio, pero no con su mayor ingesta<sup>113</sup>, en frutas y verduras<sup>114</sup>, o incluso, y aunque parezca paradójico, del efecto protector del consumo moderado de alcohol<sup>115,116</sup>, o mayor riesgo ante bajas concentraciones plasmáticas de vitamina E<sup>117</sup>.

La inactividad física también cumple un importante papel en el riesgo de presentación de intolerancia a la glucosa y DM2<sup>118-124</sup>.

Otros estudios han descrito mayor incidencia de DM2 entre los consumidores de tabaco<sup>116,125</sup>, en determinadas profesiones<sup>126</sup> y condiciones laborales<sup>127</sup>, o en presencia de síntomas depresivos<sup>128</sup> o de hipertensión<sup>129</sup>.

Recientes estudios en Europa y EE.UU. han descrito que el bajo peso al nacer<sup>130</sup> y otras alteraciones del crecimiento fetal en neonatos a término<sup>131</sup> estarían asociadas a mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y consiguiente DM2. Los mecanismos se desconocen, pero parece ser que existirían alteraciones del desarrollo neuroendocrino del feto. Estas alteraciones hormonales contribuirían a la predisposición a la diabetes y al síndrome metabólico<sup>132</sup>. También en esta línea, el tratamiento de niños y adolescentes con hormona del crecimiento se ha descrito como acelerador de la presentación de la DM2 en individuos predispuestos<sup>133</sup>.

## PREVENCIÓN DE LA DIABETES

Aunque se han identificado muchos marcadores y factores de riesgo para el desarrollo de la DM2, poco se conoce sobre si las intervenciones en ellos pueden prevenir o incluso hacer desaparecer la patología en aquellos casos ya diagnosticados<sup>134</sup>. Se han efectuado algunos estudios de intervención y otros están en curso para comprobar la hipótesis de que la DM2 (y sus riesgos cardiovasculares) se puede prevenir mediante fármacos<sup>135-137</sup> o cambios en el estilo de vida. A continuación detallaremos los estudios más interesantes en este último campo.

La incidencia de DM2 está aumentando en todo el mundo, probablemente debido a los cambios en el estilo de vida, relacionados con la adquisición de hábitos más occidentales como el sedentarismo, la obesidad o la dieta poco equilibrada. Por otra parte, hoy día conocemos que las personas con obesidad e intolerancia a la glucosa tienen un riesgo elevado para desarrollar DM2. Basándose en lo anterior, Toumilehto et al<sup>138</sup> plantearon la posibilidad de evitar la progresión a DM2 de estos sujetos mediante cambios en el estilo de vida. Con el objetivo de investigar si la DM2 se puede prevenir con cambios en el estilo de vida en personas con alto riesgo a desarrollar la enfermedad, se diseñó un estudio aleatorizado grado realizado en Finlandia en que se asignaron 522 personas obesas de mediana edad (172 varones y 350 mujeres; edad media: 55 años; IMC: 31) con intolerancia a la glucosa a un gru-

po de intervención terapéutica frente a un grupo control. La intervención consistió en un consejo individualizado encaminado a reducir peso, reducir la ingesta total de grasas saturadas, aumentar la ingesta de fibra y la actividad física. Se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa anualmente. El diagnóstico de DM2 se confirmó mediante un segundo test. La duración media del seguimiento fue de 3,2 años. La pérdida de peso media durante el primer año fue de 4,2 + 5,1 kg en el grupo de intervención, frente a 0,8 + 3,7 kg en el grupo control. La pérdida de peso neta al final del segundo año fue de 3,5 + 5,5 kg en el grupo de intervención, frente a 0,8 + 4,4 kg en el grupo control (diferencias significativas con  $p < 0,001$  en ambas comparaciones entre los dos grupos). La incidencia acumulada de diabetes a los 4 años fue del 11% en el grupo de intervención (IC del 95%, 6-15%), frente al 23% en el grupo control (IC del 95%, 17-29%). Durante el ensayo, el riesgo para desarrollar DM2 se redujo en un 58% ( $p < 0,001$ ) en el grupo de intervención. La reducción en la incidencia de diabetes estuvo directamente relacionada con cambios en el estilo de vida. Los resultados que demuestran este excelente estudio son espectaculares, ya que mediante la pérdida de peso y los cambios dietéticos (disminución del consumo total de grasas, de la proporción de grasas saturadas, de la cantidad de azúcar, aumento del consumo de vegetales) y del ejercicio disminuye a más de la mitad la incidencia de DM2. Además, es interesante destacar que estos óptimos resultados se consiguen con una pérdida de peso moderada, 4,2 kg de media, lo que supone un 4,7% de peso. Paralelamente, en el grupo de intervención también disminuyó de manera significativa la glucemia en ayunas y a las 2 h del test de tolerancia oral a la glucosa, la insulinemia, los triglicéridos, la PAS y la PAD. Todas estas circunstancias probablemente están relacionadas con una mejora de la resistencia a la insulina. Cabe pensar que en la asistencia médica diaria es muy difícil conseguir pérdidas de peso y cambios en hábitos dietéticos. De hecho, en el ensayo sólo consiguió una pérdida de peso mayor del 5% un 43% de los pacientes del grupo de intervención (en relación a un 13% del grupo control). De acuerdo con este ensayo, para prevenir un caso de DM2 se precisa la intervención en 22 sujetos durante un año, o bien en 5 sujetos durante 5 años<sup>138</sup>. Por tanto, en personas que tienen un elevado riesgo para sufrir DM2, el consejo médico encaminado a obtener una disminución moderada de peso (mucho menor que la que se necesita para llegar al normopeso) consigue prevenir la aparición de DM2. La DM2 se puede prevenir con cambios en el estilo de vida.

En cuanto al ejercicio físico, diversos estudios epidemiológicos han relacionado positivamente la sensibilidad a la insulina y la actividad física, pero la consistencia de esta asociación en poblaciones con distinto estado ponderal es incierta. En un estudio epi-

demológico multicéntrico se examinó si la actividad física está relacionada con las concentraciones de insulina en dos poblaciones con alto riesgo para diabetes, pero que difieren en área geográfica, grupo étnico e IMC<sup>139</sup>. Las poblaciones estudiadas consistieron en 2.321 indios Pima no diabéticos de 15 a 59 años de edad y 2.716 habitantes no diabéticos de las islas Mauricio. La sensibilidad a la insulina se estimó mediante la concentración de insulina basal y posprandial en sangre, y la actividad física mediante un cuestionario. Como resultados se demostró que, en la población de indios Pima, las personas con más actividad física tuvieron una concentración significativamente menor de insulina que los menos activos (179 frente a 200 y 237 frente a 268 pmol/l). Resultados similares se detectaron en isla Mauricio (94 frente a 122 y 127 frente a 148 pmol/l). En ambas poblaciones, la actividad física se asoció de forma significativa con la concentración de insulina, controlada para edad, IMC, índice cintura/cadera y glucemia. De acuerdo con todo lo anterior, la actividad física se asocia negativamente a las concentraciones de insulina tanto en los indios Pima, que tienden al sobrepeso, como en los habitantes de la isla Mauricio, que son delgados. Estos resultados indican que el beneficio de la actividad física sobre la sensibilidad a la insulina es independiente de la influencia de la actividad física sobre la composición corporal. El desarrollo de DM2 se asocia a obesidad, distribución androide de la grasa y sedentarismo. Todos estos factores se asocian a resistencia a la insulina. No obstante, dado que el sedentarismo es un factor asociado a la obesidad, y a distribución androide de la grasa, podría reflejar simplemente esta asociación. Por otra parte, la relación entre resistencia a la insulina, mayor IMC y mayor índice cintura/cadera está ampliamente demostrada en sobrepeso u obesidad, pero no tan claramente en personas delgadas. El interés de este estudio es que investiga estas asociaciones tanto en población con tendencia a la obesidad, de distribución androide, los indios Pima, con IMC medios entre 28 y 35, índice cintura/cadera entre 1,5 y 1,9, como en población sin tendencia a la obesidad, los habitantes de Mauricio, con IMC medios entre 24 y 25, índice cintura/cadera entre 0,8 y 0,9. Como era de esperar en la población Pima afectada de obesidad, a menor actividad física, mayor insulinemia (mayor resistencia a la insulina). Lo que es interesante es que esta relación existe prácticamente igual en la población en normopeso de la isla Mauricio. Por tanto, la actividad física y la sensibilidad a la insulina están relacionadas consistentemente en distintas poblaciones. La correlación se mantiene cuando se controla el posible efecto del estadio ponderal, el índice cintura/cadera y la etnia. Por tanto, esta relación no depende del hipotético hecho de que las personas más activas físicamente tengan mayor peso, sino del efecto intrínseco del ejercicio sobre la sensibilidad a la insulina<sup>139</sup>.

La obesidad y el aumento de peso son factores de riesgo independientes para el desarrollo de DM2. Es conocido que la tolerancia a la glucosa mejora con la disminución de peso y empeora con su aumento. Sin embargo, la disminución de peso como terapéutica presenta aún algunos interrogantes sobre sus efectos en la acción y secreción de insulina a corto, medio y largo plazo. Muchos estudios indican que la mayor parte de la mejoría de la tolerancia a la glucosa debida a la reducción de peso es atribuible a una disminución de la resistencia a la acción de la insulina. Un estudio reciente en indios Pima<sup>140</sup> aporta información sobre los efectos a largo plazo de las variaciones de peso sobre la acción y la secreción de insulina, no sólo en sujetos normales, sino también en aquellos con TAG. La mejoría de la sensibilidad a la insulina es proporcional a la pérdida de peso. A la inversa, con el aumento de peso la sensibilidad a la insulina empeora en igual cuantía. En la situación intermedia, si la pérdida de peso se mantiene, también lo hace la sensibilidad a la insulina. El aumento de peso podría tener consecuencias en las personas con ITG, en las cuales la secreción de insulina también disminuye al ganar peso en lugar de aumentar para compensar la disminución de su acción periférica<sup>140</sup>. Muy recientemente, el análisis de los resultados tras 16 años de seguimiento (de 1980 a 1996) de la cohorte de enfermeras americanas, que incluye a 84.941 mujeres, ha demostrado una vez más que el predictor más importante de DM2 es la obesidad y el sobrepeso<sup>141</sup>. También se asocian al desarrollo de DM2 el sedentarismo, la dieta, el tabaquismo y de nuevo sorprendentemente la abstinencia de alcohol. En todo caso, todos estos factores son modificables con cambios en el estilo de vida.

## CONCLUSIONES

La revisión sobre la epidemiología de la diabetes en España pone de manifiesto la importancia sociosanitaria de esta enfermedad. Obviamente todavía falta información sobre datos tan elementales como la incidencia y prevalencia de los distintos tipos de diabetes y sus complicaciones en muchas zonas de España. Un cálculo aproximado en función de los valores de incidencia y prevalencia descritos y del censo poblacional más reciente ofrece los siguientes datos para el total del Estado español: prevalencia de diabetes conocida de 1,1 a 1,4 millones de habitantes; prevalencia total de diabetes (conocida e ignorada) de 2,1 millones de habitantes; prevalencia de diabetes en edad inferior a 15 años, 29.000 niños; incidencia de DM1 en edad inferior a 15 años de 1.104 nuevos casos por año. Obviamente estos datos no son exactos, dado que se basan en los escasos datos disponibles, asumen distribución homogénea para todo el Estado, no incluyen IC, variaciones temporales, envejecimiento progresivo de la población, etc. En todo caso pueden ser un índice de

la importancia sanitaria de la diabetes, así como de la prioridad de disponer de información epidemiológica más exacta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Goday A, Serrano-Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;102:306-15.
- WHO (World Health Organization). Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser:727. Geneva: WHO, 1985.
- ADA (American Diabetes Association). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- Pallardo Peinado LF, Matute JL. La morbilidad diabética conocida en la población rural de España. *Rev Clin Esp* 1965;99:357-70.
- Pallardo Sánchez LF, Ferre C, Puertas L, Pallardo LF, Matute JL. Prevalencia de morbilidad diabética conocida en la población rural española en 1978. *Rev Clin Esp* 1980;159:243-9.
- Figuerola D, Castell C, Lloveras G. La diabetes en España. Análisis de la prevalencia y atención médica según el consumo de fármacos y material de autocontrol. *Med Clin (Barc)* 1988;91:401-5.
- Calle-Pascual AL, Vicente A, Martín-Álvarez PJ, Yuste E, De Matías J, Calle JR, et al. Estimation of the prevalence of diabetes mellitus diagnosed, and incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in the Avila Health Care region of Spain. *Diab Res and Clin Pract* 1993;19:75-81.
- Costa B, Utges P, Monclús JM, Gomis T, Ciurana MR, Juve P, y el Grup per a l'Estudi de la Diabetis a Tarragona. Consumo de medicación en la diabetes mellitus (I). Estimación del perfil terapéutico y la prevalencia en las comarcas de Tarragona (548.900 habitantes). *Med Clin (Barc)* 1992;99:294-9.
- Franch Nadal J, Álvarez Torrices JC, Álvarez Guisasaola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992;98:607-11.
- Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin (Barc)* 1993;101:609-12.
- 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* 1996;107:572-7.
- 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.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LI. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diab Res Clin Practice* 1999;43:33-40.
- Tamayo Marco B, Faure E, Roche Asensio MJ, Rubio Calvo E, Sánchez Oriz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6.
- Muñiz J, Hervada J, Juane R, López-Rodríguez I, Castro-Beiras A. Prevalence of diabetes mellitus in the population aged 40-69 years in Galicia, northwest Spain. *Diab Res Clin Practice* 1995;30:137-42.
- De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population -comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabetic Medicine* 2001;18:235-41.
- Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz de Greñu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias[en prensa]. *Rev Clin Esp*.
- Vila LL, Subirats E, Vila T, Margalef N, Cardona M, Vallescar R. Prevalencia de diabetes en La Cerdanya (comarca del Pirineo Oriental). *Endocrinología* 1994;41:305-9.
- Zorrilla B, Cantero JL, Martínez M y Red de Médicos Centinelas de la Comunidad de Madrid. Estudio de la diabetes mellitus no insulinodependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. *Aten Primaria* 1997;20:543-8.
- Baena JM, Oller M, Martín R, Nicolau M, Altes A, Iglesias C. Impacto de los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA-97) sobre la prevalencia diagnóstica de diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 1999;24:97-100.
- Serna MC, Madrid M, Cruz I, Gasco E, Ribelles M, Serra LI. Estimación de la prevalencia de diabetes mellitus en seis comarcas de la provincia de Lleida. *Endocrinología* 1999;46:83-6.
- Morcillo L, Santolaria F. Diabetes mellitus en la población canaria. *Endocrinología* 1995;42(Supl 1):64.
- Calañas AJ, Corpas MS, Gálvez MA, Paniagua JA, Vázquez C, Benito P. Prevalencia de diabetes mellitus no insulinodependiente e intolerancia hidrocarbonada en un entorno étnico heterogéneo. *Endocrinología* 1996;43(Supl 1):19.
- Muñiz J, Cordido F, López Rodríguez I, Castro Beiras A. Effect of the application of the new diagnostic criteria of diabetes in the prevalence estimates and diagnostic level in the general population. *European J Pub Health* 1999;9:149-51.
- Alberti KGMM. Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetologia* 1993;36:978-84.
- Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Neprol Dial Transplant* 1998;(Suppl 8):2-5.
- Zimmet PZ, McCarty DJ, De Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 1997;11:60-8.
- Bennet PH, Bogardus C, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology and natural history of type 2 diabetes: non-obese and obese. En: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester: John Wiley 1992; p. 147-76.
- Lindeman RD, Romero LJ, Hundley R, Allen AS, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Prevalence of type 2 diabetes, the insulin resistance syndrome, and coronary heart disease in an elderly, biethnic population. *Diabetes Care* 1998;21:959-66.
- Ramachandran A, Snelatha C, Latha E, Manoharan M, Vigía V. Impacts of urbanization on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:207-13.
- West KM, Kalbfleisch JM. Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and East Pakistan. *Diabetes* 1966;19:656-63.
- Jarrett RJ, Keen H, Fuller JH, McCartney M. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance (borderline diabetes). *Diabetologia* 1979;16:25-30.
- Ohlson LO, Larsson B, Eriksson H. Diabetes mellitus in Swedish middle-aged men. The study of men born 1913 and 1923. *Diabetologia* 1987;30:386-93.
- Eriksson KF, Lindgärde F. Impaired glucose tolerance in a middle-aged male urban population: a new approach for identifying high-risk cases. *Diabetologia* 1990;33:526-31.
- Garancini MP, Calori G, Ruototo GI. Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT-based population study. *Diabetologia* 1995;38:306-13.
- Jarrett RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risks indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22:79-84.

37. De Grauw WJ, Van den 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;12:117-22.
38. 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.
39. 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;41:1010-6.
40. Bruno G, Merletti F, Boffetta P, Cavallo-Perin P, Bargeró 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.
41. 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;14:491-8.
42. Anderson DK, Svardsudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972-1987. *Diabetic Med* 1991;8:428-34.
43. Reunanen A. Prevalence and incidence of type 2 in Finland. *Acta Endocrinol* 1984;262:31-5.
44. 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.
45. Keen H, Jarrett RJ, McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982;22:73-8.
46. 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(Suppl 1):12-4.
47. Alberti KM. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40(Suppl 1):3-8.
48. Warram JH, Sigal RJ, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS. Natural history of impaired glucose tolerance: follow-up at Joslin Clinic. *Diabetic Med* 1996;13(Suppl 1):40-5.
49. 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.
50. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 1997;40:62-6.
51. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population-Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991;40:796-9.
52. 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;342:925-9.
53. 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. *BMJ* 1995;310:560-4.
54. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett 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;145:614-9.
55. Goday A, Serrano-Ríos M, Castell C, Lloveras G, Gutiérrez R, Mantul P et al. Los estudios de incidencia de diabetes mellitus tipo I en España. Análisis comparativo y consenso de metodología estandarizada. *Av Diabetol* 1996;12:24-8.
56. Goday A, Castell C, Tresserras R, Canela R, Lloveras G, and the Catalan Epidemiology Diabetes Study Group. Incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Catalonia (Spain). *Diabetologia* 1992;35:267-71.
57. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, Minuesa Asensio A, De Tomas Labat ME, Zarandieta Romero G, et al. Incidence of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990;33:422-4.
58. López Sigüero JP, Lora Espinosa A, Martínez Aedo MJ, Martínez Valverde A. Incidencia de IDDM en niños (0-14 años) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Pediatr* 1992;37:485-8.
59. López Sigüero JP, Martínez Aedo Ollero MJ, Moreno Molina JA, Lora Espinosa A, Martínez Valverde A. Evolución de la incidencia de diabetes mellitus tipo I en niños de 0 a 14 años en Málaga (1982-1993). *An Esp Pediatr* 1997;47:17-22.
60. Chueca M, Oyarzabal M, Reparaz F, Garigorri JM, Sola A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre Spain (1975-91). *Acta Paediatr* 1997;86:632-7.
61. Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of type I diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain during 1992 to 1996. *Acta Paediatr* 2000;89:101-4.
62. Carrillo Domínguez A y el Grupo de Epidemiología de la Sociedad Canaria de Endocrinología y Nutrición. Incidencia de diabetes mellitus tipo I en las Islas Canarias (1995-1996). *Rev Clin Esp* 2000;200:257-60.
63. Goday A, Castell C, Tresserras R, Lloveras R. La diabetes mellitus tipo I en España. Estimación de la incidencia anual y su distribución por comunidades autónomas y provincias. *Endocrinología* 1994;41:301-4.
64. Goday A, Castell C, Tresserras R, Lloveras G y el Grupo Catalán para el Estudio de la Epidemiología de la Diabetes. Análisis de la distribución geográfica de la incidencia de diabetes mellitus tipo I en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1993;101:561-4.
65. Goday A, Lloveras G. ¿Aumenta la incidencia de diabetes tipo I en Europa? *Endocrinología* 2000;47:253-5.
66. Carretero F, Serrano L, De Miguel A, Linares R. Prevalencia de diabetes mellitus en jóvenes españoles estimada por exenciones del servicio militar. *Med Clin (Barc)* 1995;104:116-7.
67. Green A, Gale EAM, Patterson C. The EURODIAB Subarea A Study Group. Wide variation in the incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: The Eurodiab ACE Study. *The Lancet* 1992;339:905-9.
68. Eurodiab Ace Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
69. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiológica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, 1991.
70. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes ocular (I): retinopatía diabética. *Avances en Diabetología* 1994;8:89-106.
71. Fernández-Vigo J, Macarro A, Perianez JF, Chacón J. Diabetes ocular (II): neurooftalmopatía. Catarata. Glaucoma. Otras manifestaciones. *Avances en Diabetología* 1994b;9:5-17.
72. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and training diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996;124:164-9.
73. Amenabar J, García-López F, Robles NR, Sancho R. Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España. *Nefrología* 2000;20(Supl 6):34.
74. Esmatjes E, Castell A, Goday E, Montaña JM, Pou I, Salinas R, et al. Prevalencia de nefropatía diabética en la diabetes tipo I. *Med Clin (Barc)* 1998;110:6-10.
75. Esmatjes E, Castell C, González T, Tresserras R, Lloveras G, The Catalan Nephropathy Study Group. Epidemiology of renal involvement in type II diabetics (NIDDM) in Catalonia. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;32:157-63.
76. De Pablos PL, Martínez Martín FJ, Martínez MP, Aguilar JA. Prevalence of nephropathy in a canarian population of non insulin-dependent diabetics. Relationship with obesity, blood pressure, lipid profile and metabolic control. *Diabetes et Metabolism* 1998;24:337-43.
77. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez-Casado E, Pérez-Miranda M. Incidencia de nefropatía diabética en la pro-

- vincia de Badajoz durante el período 1990-1994. *An Med Intern* 1996;13:572-5.
78. Mur T, Franch J, Morató J, Llobera A, Vilarrubias, Ros C. Nefropatía y microalbuminuria en la diabetes tipo II. *Aten Primaria* 1995b;16:516-24.
  79. Esmatjes E, Goicolea I, Cacho L, De Pablos PL, Rodríguez R, Roche MJ, et al. Nefropatía en la diabetes mellitus tipo II: prevalencia en España. *Avances en Diabetología* 1997;13:29-35.
  80. Cabezas-Cerrato J, for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 1998;41:1263-9.
  81. Figuerola D, Recasens A, Castell C, Lloveras G y Grupo Catalán de Estudio de la Diabetes (GCED). La asistencia al diabético en Cataluña. Estudio en una muestra de población. *Med Clin (Barc)* 1992;99:90-5.
  82. Goicolea I, Mancha A, Pérez B, Villar G, Ugarte E, Vázquez JA. Prevalencia de complicaciones crónicas de la diabetes en un área sanitaria de Vizcaya. *Endocrinología* 1996;43:337-41.
  83. Hart WH, Espinosa C, Rovira J. El coste de la diabetes conocida en España. *Med Clin (Barc)* 1997;109:289-93.
  84. Pascual JM, González C, De Juan S, Sánchez C, Sánchez B, Pérez M. Impacto de la diabetes mellitus en los costes de hospitalización. *Med Clin (Barc)* 1996;107:207-10.
  85. Hart WH, Espinosa C, Rovira J. A simulation model of the cost of the incidence of IDDM in Spain. *Diabetologia* 1997;40:311-8.
  86. Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 1999;16:2-13.
  87. Chen KT, Chen CJ, Fuh MM, Narayan KM. Causes of death and associated factors among patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus in Taipei, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 1999b;43:101-9.
  88. Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 1999;4:67-75.
  89. Muller WA. Diabetes mellitus-long time survival. *J Insur Med* 1998;30:17-27.
  90. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72.
  91. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1979;1370:65-82.
  92. Regidor E. Evolución de la mortalidad por las principales enfermedades crónicas en España. *Med Clin (Barc)* 1992;99:725-8.
  93. Orozco D, Gil V, Picó JA, Tobías J, Quirce F, Merino J. Mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis comparativo entre las provincias españolas en el período 1981-1986. *Aten Primaria* 1995;15:349-56.
  94. Davis TM, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC. (UKPDS 22). Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1435-41.
  95. Shaw JT, Purdie DM, Neil HA, Levy JC, Turner RC. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:24-7.
  96. Costa A, Ríos M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of NIDDM patients. A study in Catalonia, a Mediterranean community. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41:191-6.
  97. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C3-C6.
  98. Hosey G, Gordon S, Levine A. Type 2 diabetes in people of color. *Nurse Pract Forum* 1998;9:108-14.
  99. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996;125:221-32.
  100. Kelestimur F, Cetin M, Pasaoglu H, Coksevim B, Cetinkaya F, Unluhizarci K, et al. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetol* 1999;36:85-91.
  101. Abu Sayeed M, Ali L, Hussain MZ, Rumi MA, Banu A, Azad Khan AK. Effect of socioeconomic risk factors on the difference in prevalence of diabetes between rural and urban populations in Bangladesh. *Diabetes Care* 1997;20:551-5.
  102. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999;26:771-89.
  103. Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998;28(Suppl 2):8-13.
  104. Chou P, Li CL, Wu GS, Tsai ST. Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin-Chen, Kinmen. Exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1183-7.
  105. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowe GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
  106. Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Muto T, et al. Association between duration of obesity and risk on non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Sitsutsu Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:256-60.
  107. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1266-70.
  108. Bjorntorp P, Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):13-8.
  109. Feskens EJ, Van Dam RM. Dietary fat and the etiology of type 2 diabetes: an epidemiological perspective. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:87-95.
  110. Salmerón J, Manson JE, Stamfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277:472-7.
  111. Hannah JS, Howard BV. Dietary fats, insulin resistance, and diabetes. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:31-7.
  112. Meyer Ka, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:921-30.
  113. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2151-9.
  114. Williams DE, Wareham NJ, Cox BD, Byrne CD, Hales CN, Day NE. Frequent salad vegetable consumption is associated with a reduction in the risk of diabetes mellitus. *J Clin Epidemiol* 1999;52:329-35.
  115. Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Eno G, Fujii S, Okada K. Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabetes Care* 1999;22:1432-7.
  116. Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310:555-9.
  117. Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Maenpaa PH, Korpele H, Kaplan GA, et al. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *BMJ* 1995;311:1124-7.
  118. Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Eno G, Fujii S. Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 2000;17:53-8.
  119. Folsom AR, Kushi LH, Hong CP. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health* 2000;90:134-8.

120. Takemura Y, Kikuchi S, Inaba Y, Yasuda H, Nakagawa K. The protective effect of good physical fitness when young on the risk of impaired glucose tolerance when old. *Prev Med* 1999;28:14-9.
121. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(Suppl 11):619-23.
122. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999;130:89-96.
123. Wallberg-Henriksson H, Rincón J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1998;25:25-35.
124. Ramaiya KL, Swai ABM, Alberti KGMM, McLarty D. Life style changes decrease rates of glucose intolerance and cardiovascular risk factors: a six year intervention study in a high risk Hindu Indian subcommunity. *Diabetologia* 1992;35(Suppl 1):60.
125. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999;16:951-5.
126. Morikawa Y, Nakgama H, Ishizaki M, Tabata M, Nishijo M, Miura K, et al. Ten-year follow-up study on the relation between the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and occupation. *Am J Ind Med* 1997;31:80-4.
127. Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health* 1999a;53:359-63.
128. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999b;22:1071-6.
129. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ* 1991;303:755-60.
130. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):150-5.
131. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
132. Minchoff LE, Grandin JA. Syndrome X. Recognition and management of this metabolic disorder in primary care. *Nurse Pract* 1996;21:74-5, 79-80, 83-6.
133. Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 2000;355:610-3.
134. Ratner RE. Type 2 diabetes mellitus: the grand overview. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):4-7.
135. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010-6.
136. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, José RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM: an international study on the efficacy of an alpha-glycosidase 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;21:1720-5.
137. Flórez H. Pasos hacia la prevención primaria de la diabetes mellitus tipo 2. Varias consideraciones epidemiológicas. *Invest Clin* 1997;38:39-52.
138. Toumilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
139. Kriska AM, Pereira MA, Hanson RL, De Courten MP, Zimmet PZ, Alberti KG, et al. Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care* 2001;24:1175-80.
140. Weyer C, Hanson K, Bogardus C, Pratley RE. Long-term changes in insulin action and insulin secretion associated with gain, loss, regain and maintenance of body weight. *Diabetologia* 2000;43:36-46.
141. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-7.