

## Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España

A. GODAY<sup>a</sup>, E. DELGADO<sup>b</sup>, F. DÍAZ CADÓRNIGA<sup>b</sup>, P. DE PABLOS<sup>c</sup>, J.A. VÁZQUEZ<sup>d</sup> Y E. SOTO<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Mar. Barcelona.

<sup>b</sup>Hospital Central de Asturias. Oviedo. <sup>c</sup>Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no sólo por su alta prevalencia, sino también por sus complicaciones crónicas y su elevada tasa de mortalidad. La forma más exacta de estimar la prevalencia de DM es la práctica de un test de tolerancia oral a la glucosa. En España, la prevalencia de DM se estima en un 6,2% para grupos de edad 30-65 años, y en un 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 DM más importantes son la edad, la obesidad y la historia familiar de DM. La incidencia de DM2 se estima en 8/1.000 habitantes 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 25%, retinopatía 32% y nefropatía 23%. La DM es una de las principales causas de mortalidad en España, ocupando el tercer lugar en mujeres y el séptimo en varones.

### EPIDEMIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES IN SPAIN

**Diabetes mellitus is one of the most important diseases, not only because its high prevalence but also by its chronic complications and its high mortality. The most exact method to investigate diabetes prevalence is the population based study by the oral glucose tolerance test. In Spain, the prevalence in the 30-65 year-old population is 6.5% and 10.3% in the 30-89 year-old population. The prevalence rates of known diabetes and unknown diabetes are 1/3 to 2/3. The DM2 incidence in Spain is 8/1,000 persons-year. The prevalence of the chronic complications of DM varies according to type of diabetes, evolution of the disease and degree of metabolic control: neuropathy 25%, retinopathy 32% and nephropathy 23%. Diabetes is one of the most important causes of mortality in Spain, being the 3rd in woman and the 7th in men.**

*Key words:* Diabetes. Type 2 diabetes mellitus. Incidence. Prevalence. Mortality. Spain.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica, de elevada prevalencia y morbimortalidad. La epidemiología es el instrumento ideal para cuantificar la dimensión del problema en cada país o región. En este sentido, la declaración de San Vincent subraya la necesidad de actualizar los conocimientos epidemiológicos sobre la diabetes en cada país europeo para establecer estrategias de prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones<sup>1</sup>. El objetivo de este trabajo es revisar la epidemiología de la DM tipo 2 (DM2) en España.

### MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la base de datos Medline<sup>®</sup>, se identificaron todos los artículos publicados (originales, ensayos clínicos, revisiones, meta-análisis y otros) en la bibliografía científica sobre epidemiología de la DM2. Las claves de búsqueda (descriptores MeSH) en MEDLINE fueron las siguientes: "diabetes mellitus", "type 2" AND ("epidemiology" OR "demography" OR "risk factors" OR "prevalence" OR "incidence"). Adicionalmente, se seleccionaron artículos e información procedentes de la biblioteca Cochrane, revistas no incluidas en Medline<sup>®</sup> (fundamentalmente españolas), documentación de la administración y centros de investigación y contenidos de sitios de Internet fechados en el período 1990-2000. También se localizaron artículos (búsqueda manual) a partir de las

*Palabras clave:* Diabetes. Diabetes mellitus tipo 2. Incidencia. Prevalencia. Mortalidad. España.

Correspondencia: Dr. A. Goday.  
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario del Mar.  
P.º Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.  
Correo electrónico: 88565@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 3-10-2001; aceptado para su publicación el 12-2-2002.

TABLA 1. Prevalencia<sup>a</sup> de la diabetes mellitus tipo 2: 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 (toda el área) (Gatling et al, 1998)	15 +	1,44
Indonesia	15 +	1,7
Islandia (Vilbergsson et al, 1997)	30-79	2,5
Australia (caucasianos)	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, 1999a)	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.

referencias incluidas en los artículos identificados a partir de las estrategias de búsqueda anteriores. Un artículo tenía que satisfacer los siguientes criterios de inclusión: *a*) haber sido publicado durante el período 1990-2000; *b*) tratar sobre pacientes con DM2 (no se evaluó la validez del diagnóstico utilizado en cada estudio), y *c*) abordar uno o más de los siguientes aspectos epidemiológicos de la DM2: prevalencia, incidencia, características de las personas con DM2, factores de riesgo para la aparición de DM2, morbilidad (complicaciones) y mortalidad.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS EN EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A pesar de la amplia información epidemiológica disponible en la actualidad sobre la DM2, existen diversos problemas metodológicos asociados a su estudio<sup>2</sup>: distintos criterios diagnósticos, diferencias en las medidas de la glucosa, falta de una prueba sencilla y precisa de cribado, variabilidad de la sobrecarga oral de glucosa (SOG), costes, selección de la población, esperanza de vida, prevalencia frente a incidencia y su variabilidad geográfica.

En primer lugar, a pesar del actual consenso en que los criterios diagnósticos de la DM2 deben basarse en las recomendaciones oficiales (OMS, ADA, IDF), mu-

chos estudios (especialmente los más antiguos) utilizan diferentes criterios diagnósticos para la DM2. Incluso hoy algunos estudios siguen siendo publicados sólo con la descripción de la glucemia en ayunas, con lo que se infraestima la prevalencia real de la enfermedad.

Más errores pueden ocurrir debido a imprecisiones en la medida de los valores de glucemia<sup>3</sup>. El uso extendido de tiras reactivas, aunque puede aportar información muy precisa, puede estar sujeto a errores de medición. La temperatura ambiental puede influir en los resultados y provocar lecturas erróneas en función de los reactivos empleados. Diversos estudios se han efectuado con analizadores portátiles, lo que también está sujeto a posibles variaciones de la medida si no se ha asegurado un control de calidad. Un problema final concierne a las muestras de sangre almacenadas para su posterior análisis en el laboratorio. Habitualmente, estas muestras se almacenan en tubos de fluoruro sódico. Por desgracia, incluso en estos tubos continúa la glucólisis de los hematíes, con lo que puede existir de un 5 a un 15% de pérdida de glucosa en dos horas a temperatura ambiental<sup>4</sup>. Las muestras deben ser centrifugadas inmediatamente o almacenadas en hielo, aunque estas precauciones raramente se toman. Con la finalidad de superar estos problemas, recientemente se han publicado en España unas recomendaciones para la correcta medida de la concentración de glucosa en plasma<sup>5</sup>. Como consecuencia de lo anterior, algunos estudios podrían infraestimar la prevalencia de la

DM2 y la de los sujetos con intolerancia a la glucosa.

A estos problemas se añade la falta de una alternativa simple a la SOG. Pese a ofrecer una sensibilidad y especificidad del 100%, la utilidad de la SOG en la práctica diaria es limitada. Presenta gran variabilidad interindividual, baja reproducibilidad<sup>6</sup> y una importante complejidad en su preparación y realización: dieta previa rica en hidratos de carbono y suspensión del tratamiento farmacológico, entre otros problemas<sup>7</sup>. Sería, pues, recomendable repetir la prueba en al menos una muestra de los sujetos analizados, pero esta práctica es raramente habitual. Parte del problema para la realización correcta de una SOG es su coste. Las bebidas de glucosa deben suministrarse junto con jeringas, agujas, tubos de ensayo, analizadores de glucosa y, obviamente, personal adecuado. La OMS ha tratado este problema y ha concluido que para objetivos epidemiológicos sólo es necesaria la muestra de sangre a las 2 h de la sobrecarga<sup>8</sup>. Incluso con estas recomendaciones muchos estudios sólo describen la glucemia en ayunas, con lo que, aparte de infravalorar los datos reales, no pueden establecer la prevalencia de la intolerancia a la glucosa.

Los problemas también sobrevienen por la población en estudio. La muestra puede no ser representativa de la población general o población diana o bien no reflejar sus características sociodemográficas: los grupos de edad más jóvenes o diferentes etnias pueden estar poco representados<sup>9</sup>. A su vez, estudios realizados en determinados grupos sociales (agricultores, trabajadores, etc.) pueden no reflejar de forma adecuada al resto de la población. Dado que la prevalencia de DM2 aumenta con la edad, otra dificultad aparece al comparar datos de diferentes poblaciones debido a diferencias en la esperanza de vida. Por ello, en zonas donde la esperanza de vida es menor la prevalencia de DM2 será menor comparada con las zonas de mayor esperanza de vida. Este problema se acentuará cuando existe un número desproporcionado de gente joven o de gente mayor. En consecuencia, la prevalencia actual de DM2 en Tanzania es del 1%, pero sería mucho mayor si su pirámide de edad se pareciera, por ejemplo, a la española. Una solución es evitar ofrecer datos globales y presentar datos agrupados en intervalos de 10 en 10 años. Alternativamente, las prevalencias se pueden estandarizar respecto a un país de referencia<sup>2</sup>. Asimismo, debe tenerse en cuenta la mortalidad de la población diabética. Si la incidencia anual de DM2 en un país es del uno por mil y la esperanza de vida de un individuo recientemente diagnosticado es de 25 años, la prevalencia será del 2,5%. Si la incidencia es la misma en otro país pero la esperanza de vida es de 5 años, la prevalencia será sólo del 0,5%, dando una gran diferencia aparente. Éste es otro factor que acentúa las diferencias en la prevalencia entre países más y menos desarrollados.

Por último, existen otros problemas y dificultades potenciales en los estudios epidemiológicos que tratan sobre las complicaciones de la diabetes, puesto que el

tiempo de seguimiento debe ser elevado y algunas de las técnicas disponibles para valorar las complicaciones son poco manejables o demasiado costosas para ser implementadas en grandes muestras<sup>10</sup>.

## PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

En muchas zonas del mundo la DM2 aparece en proporciones epidémicas (tabla 1). Los grupos conocidos con mayor prevalencia son los indios Pima y la población de Nauru, donde la enfermedad afecta a más del 20% de sus habitantes (tasas ajustadas a la población mundial)<sup>2</sup>. No obstante, otras poblaciones también tienen elevadas tasas de la enfermedad. En general, las poblaciones más afectadas son aquellas donde el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental, o bien se han industrializado rápidamente en un período de tiempo relativamente corto<sup>11,12</sup>.

Existen muchas posibles razones explicativas de la variabilidad encontrada. Algunas son las siguientes: longevidad, historia familiar, raza, urbanización, migración, obesidad, dieta, actividad física y nutrición fetal/neonatal<sup>13</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>14</sup>. Existe también una determinación genética en todos los grupos raciales. En consecuencia, tener un familiar de primer 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>15</sup>. La obesidad es probablemente el factor de riesgo más estudiado desde el estudio pionero de Kelly West<sup>16</sup> aunque supone un factor precipitante más que a una causa fundamental de la diabetes.

## PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ESPAÑA

En referencia a España, las características principales de los estudios epidemiológicos de prevalencia y/o incidencia que se han efectuado durante el período 1990-2000 figuran en la tabla 2. De tales estudios se desprende que las bases poblacionales y el ámbito de realización son muy variables, desde estudios locales<sup>17</sup> a otros que incluyen una comunidad autónoma<sup>18</sup>. A continuación, expondremos los datos de algunos de los estudios más relevantes.

Entre 1984 y 1985 se realizó en Lejona (Vizcaya) un estudio transversal para conocer la prevalencia de la DM2, o no insulino dependiente, a partir de una

**TABLA 2. Características de los estudios epidemiológicos sobre DM2 realizados en España (1990-2000)**

Autoría del estudio	Diseño, instrumento y fecha del estudio	Población de interés	Técnica de muestreo	N final (% resp)	Grupo de edad	IMC Media (DE)	Criterios diagnósticos de diabetes	Resultados (variables) principales
Hernández et al, 1991	Transversal Cuestionario Anamnesis 10/88 a 06/90	ABS rural-Falset (Tarragona): 7.283 hab.	Consecutivo	226 (100%)	Media (DE): 68,6(-)	(?)	OMS, 1985	Prevalencia DM1 + 2 Factores de riesgo Conocimientos enfermedad Tratamiento
Franch et al, 1992	Transversal Cuestionario SOG	Población de León > 18 a 530.983 hab	Aleatorio Estratificado	522 (?)	Límites: 18 +	29,55(?)	OMS, 1985	Prevalencia DM1 + 2 Factores de riesgo
Bayo et al, 1993	Transversal Anamnesis SOG 1984 a 1985	Población de Lejona > 30 a 11.515 hab	Aleatorio simple Estratificado	862 (87,4%)	Media (DE): 44,7 (11,5)	28,5 (4)-DM2 25,5 (3,5)-TAG	OMS, 1985	Prevalencia DM1 + 2 Intolerancia a la glucosa
Costa et al, 1993	Transversal	ABS Tarragona Población DM1 + 2	Consecutivo	58 (?)	Media (DE): 51 (17)	(?)	OMS, 1985	Prevalencia DM tratada (insulina) Coste tratamiento
Espinàs et al, 1993	Transversal Revisión historias 01/90 a 12/91	ABS rural-Osona (Barcelona) 12.709 hab	Consecutivo	198 (100%)	Media (DE): 65,4 (12)	(?)	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Incidencia DM2? Control metabólico Factores de riesgo Complicaciones
Vila et al, 1994	Transversal Cuestionario SOG 05/90 a 07/90	Población semirural (La Cerdanya)	Aleatorio simple	680 (89,5%)	Media (DE): 45 (22) Límites: 6 +	29,1 (4,9)	OMS, 1985	Tratamiento Prevalencia DM1 + 2
Martínez et al, 1995	Transversal: Cuestionario SOG 1987 a 1988	Población laboral (Granada)	Conveniencia	1555 (?)	Media (DE): 42,3 (?) Límites: 18 a 65	26,6 (0,1)	OMS, 1985	Prevalencia DM Factores de riesgo cardiovascular
Mur et al, 1995	Transversal 09/93 a 03/94	ABS urbana-Raval Sud-Barcelona 1.193 historias DM	Consecutivo	387 (100%)	Media (DE): 67 (10,5)	29,1 (5,3)	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Macroangiopatía Control metabólico Factores de riesgo Complicaciones
Bayo et al, 1996	Transversal Anamnesis SOG 1984 a 1985	Población de Lejona > 30 a 11.515 hab	Aleatorio simple Estratificado	862 (87,4%)	Media (DE): 44,7 (11,5)	24,7 (?)	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Intolerancia a la glucosa Factores de riesgo
Fernández de Mendiola et al, 1996	Transversal Cuestionario Anamnesis 06/94 a 11/94	ABS Rekaldeberri-Vizcaya 459 historias DM2	Aleatorio simple	202 (100%)	Límites: 41-94	28,1 (?)	(?)	Prevalencia DM2 Control metabólico Factores de riesgo Complicaciones
Lara et al, 1996	Transversal Cuestionario Anamnesis No descrita fecha	ABS urbana-Raval Sud (Barcelona) 1.335 historias DM	Consecutivo (Sólo DM2)	449 (98%)	Media (DE): 66,5 (10)	(?)	OMS 1985	Prevalencia DM2 Dislipemia Macroangiopatía Factores de riesgo

muestra de 862 habitantes mayores de 30 años seleccionada aleatoriamente de una población censada de 11.515 habitantes<sup>19</sup>. La prevalencia observada de DM fue de un 6,4%, de la que un 3,6% correspondía a DM

no conocida y 2,8% a DM conocida. La prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa (TAG) fue de un 10,4%. En Europa, la prevalencia de DM oscila entre un 2 y un 5%<sup>20-23</sup>. Al estudiar los factores de riesgo

TABLA 2. (Continuación)

Autoría del estudio	Diseño, instrumento y fecha del estudio	Población de interés	Técnica de muestreo	N final (% resp)	Grupo de edad	IMC Media (DE)	Criterios diagnósticos de diabetes	Resultados (variables) principales
González-Clemente, 1997	Transversal Anamnesis 1994	ABS-urbana (Barcelona) Población de DM2	Consecutivo	483 (?)	Media (DE): 68,9 (0,5)	28,4 (0,3)	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Factores de riesgo Complicaciones Control metabólico Autoanálisis Hipoglucemias
Tamayo-Marco et al, 1997	Transversal Cuestionario SOG 04/93 a 02/94	Residentes en Aragón-España 1.188.817 hab	Estratificado Conglomerados	995 (92%)	Límites: 10-74	(?)	OMS, 1985	Prevalencia DM1 + 2 Factores de riesgo
Tormo et al, 1997	Transversal Cuestionario 11/91 a 04/93	Población de la región de Murcia	Aleatorio simple	3091	Límites: 18-65	26,7 (4) 18-65	?	Prevalencia DM y factores de riesgo cardiovascular
Zorrilla et al, 1997	Prospectivo: 2 años. Cuestionario Anamnesis 1992 a 1994	Red de ABS urbanas-Madrid 71.900 hab	Consecutivo	1449 (?)	Límites: 15-90	28,3 (5)	OMS, 1985	Incidencia DM2 Prevalencia DM2 Factores de riesgo Complicaciones Tratamiento
Baena et al, 1999	Transversal Revisión historias 01/98 a 12/98	ABS urbana-Carles Ribas Barcelona 34.234 historias	Aleatorio simple	782 (?)	Límites: 45-96	(?)	OMS, 1985 ADA, 1997	Prevalencia DM2 Comparación criterios diagnósticos
Castell et al, 1999	Transversal Cuestionario SOG	Población de Cataluña	Aleatorio simple	3839 66,7%	Límites: 30-89	N: 25,7 TAG: 27,0 DM: 30,2	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Factores de riesgo
Serna et al, 1999	Transversal Cuestionario SOG 10/94 a 12/94	Población de 6 comarcas de Lleida 205.518 hab	Aleatorio simple Conglomerados	401 (40%)	Media (DE): 45,7 (?)	28,3 (3)	OMS, 1985	Prevalencia DM2 Factores de riesgo
Vázquez et al, 2000	Prospectivo 10 años SOG	Cohorte de Lejona 862 personas	Segundo estudio a los 10 años	584	Límites: 30-90		OMS, 1985	Incidencia DM2
Botas et al, 2001	Transversal Poblacional SOG 1998-1999	Población entre 30 y 75 años de toda la comunidad autónoma de Asturias 624.296 hab	Conglomerado bietápico	1034 (63,6%)	Límites: 30-75 Media 53 + 13	27,6 + 4,5	OMS, 1985 ADA, 1997	Prevalencia DM2 Prevalencia ITG Comparación de criterios diagnósticos

SOG: sobrecarga oral de glucosa; DM: diabetes mellitus; ABS: área básica (centro) de salud; DE: desviación estándar; T: intolerancia a la glucosa; (?): no descrito o no consta.

asociados con la prevalencia de DM2, los más importantes fueron la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica (PAS)<sup>24</sup>.

Los estudios de incidencia son muy útiles para el establecimiento de la etiopatogenia de la DM2. En general, los estudios publicados concuerdan en que la edad y la hiperglucemia son factores de riesgo predictivos de la progresión a DM2, pero el papel del sexo, IMC y antecedentes familiares de DM2 permanece en controversia. El estudio de Lejona de base poblacional nos permite, 10 años más tarde, hacer la primera estimación de incidencia de DM2 en España<sup>25</sup>. El estudio coincide con otros en mostrar un exceso de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos próximo al doble que en sujetos con tolerancia normal a la glucosa<sup>26-30</sup>. Este exceso de riesgo en esta serie fue principalmente

a expensas de la cohorte de sujetos que desconocía su condición de diabético (*odds ratio* [OR] = 2,06; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,13-3,77). En conjunto, la incidencia anual de DM2 en estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/1.000 personas<sup>31-34</sup>. La incidencia en la población 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 del 2% anual resultó próxima al 2,9 y el 1,5% anual de los estudios británicos de Whitehall<sup>20</sup> y Bedford<sup>35</sup>, respectivamente. Aunque algún estudio de seguimiento encontró una incidencia anual superior al 10%<sup>36</sup>, mayoritariamente los estudios prospectivos más largos



indican, en general, que la incidencia anual en sujetos con TAG oscila entre el 2 y el 5%<sup>37</sup>. 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 cabo de los 10 años a TNG, reversión similar a la estimada por Warram de un 37% tras 8 años de seguimiento<sup>38</sup>. Como era de esperar, la edad se confirma también en el estudio de Lejona como un factor muy importante, demostrando 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 DM2 en nuestra población en los próximos años. El sexo es un factor cuyo papel en la progresión a DM2 todavía es controvertido, con evidencias tanto a favor<sup>34</sup> como en contra de su posible implicación<sup>39</sup>. El estudio evidencia 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) muy próximo a la significación estadística tras ajustar por diversas variables incluyendo el origen étnico de los participantes<sup>40</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, y coincidiendo con los resultados del estudio Finnmark tanto en varones como en mujeres<sup>34</sup>. Cuando se realizó el análisis que incluía 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 cuatro 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)<sup>41</sup>. El diagnóstico de TAG es generalmente reconocido como un factor de riesgo en el desarrollo de DM<sup>19</sup>. 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 la cohorte de Lejona 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 estudios<sup>42</sup>. La obesidad ha sido uno de los factores que más consistentemente ha aparecido asociado al riesgo de DM en estudios de prevalencia<sup>43,44</sup> y también en algunos de incidencia<sup>45,46</sup>. Si bien el análisis de la

variación porcentual media de IMC indica cierta asociación estadística entre el incremento de IMC 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 de seis 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><sup>39</sup>. En conclusión, los resultados de los estudios de Lejona<sup>19,24,25</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 sugiere que, al margen de una mayor o menor predisposición genética, el mecanismo etiopatogénico es común en general.

El estudio sobre prevalencia total de diabetes de la provincia de León (530.983 habitantes) consistió en un estudio transversal en la población adulta (mayores de 18 años), mediante un muestreo aleatorio polietápico de 572 individuos a los que se practicó un cuestionario sobre toma de fármacos hipoglucemiantes, glucemia basal capilar y test de tolerancia a la glucosa<sup>47</sup>. Los criterios utilizados para la valoración fueron los postulados por la OMS en 1985. La prevalencia total de diabetes fue del 5,6% (IC del 95%: 3,7-7,5%), la de diabetes conocida fue 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 con respecto a ignorada de 2,2/1. Los factores de riesgo asociados a diabetes fueron la edad, la historia familiar de diabetes y la obesidad.

La prevalencia de DM2 en Cataluña<sup>18</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 SOG a fin de detectar DM conocida, DM ignorada y TAG, utilizando los criterios diagnósticos OMS 1985. La prevalencia total de diabetes para 30-89 años fue de 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. La prevalencia ajustada para el grupo de edad 30-64 años fue del 6,1% (el 7,1% en varones y el 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, 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 al que se refiere.

El estudio de de Pablos, Canarias, se realizó en el municipio de Nuestra Señora de Guía. Está situado en el noroeste de la Isla de Gran Canaria, tiene la particularidad de que la mayoría de la población es canaria,

TABLA 3. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa en España

Autor, año (referencia)	Área	Edad	Muestra	Prevalencia DM2	Prevalencia intolerancia a la glucosa	Criterios diagnósticos
Franch, 1992 <sup>47</sup>	León	> 18	572	5,6%	10,3%	1985
Bayo, 1993 <sup>19</sup>	Lejona (Vizcaya)	> 30	862	6,4%	10,4%	1985
Vila, 1994 <sup>52</sup>	Cerdaña (Cataluña)	> 6	692	5,5%	No	1985
Tamayo, 1997 <sup>50</sup>	Aragón	10-74	995	6,1%	7,2%	1985
Castell, 1999 <sup>18</sup>	Cataluña	30-89	3839	10,3%	11,9%	1985
Botas, 2001 <sup>57</sup>	Asturias	30-75	1034	9,9%	13,2%	1985
De Pablos, 2001 <sup>48</sup>	Guía (Canarias)	> 30	691	18,7%	17,1%	1985
				15,9%		1997

es decir, que 3 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 las personas de 85 y más años cumplidos. Se calculó (redondeando por exceso) el número de personas que se debían incluir en la muestra 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 intervalo de confianza 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 ( $\chi^2$ ;  $p = 0,29$ ). La prevalencia de diabetes fue del 15,9% (1997-ADA) y el 18,7% (1985-OMS); las prevalencias de glucosa basal alterada y de intolerancia a los hidratos de carbono fueron del 8,8 y el 17,1%, respectivamente. La prevalencia de diabetes ajustada a la población mundial de Segi fue del 12,4% (1985-OMS). Esto representa la prevalencia más elevada en toda Europa<sup>48</sup>.

En los estudios de base poblacional sobre prevalencia total de DM2 mediante test de tolerancia oral a la glucosa se puede detectar la tasa de prevalencia de DM conocida así como de DM ignorada hasta la realización del estudio. Clásicamente se ha dicho que la proporción de DM conocida frente a ignorada es de 1/1. En los estudios de Aragón<sup>50</sup>, Lejona<sup>19</sup>, León<sup>47</sup> y Cataluña<sup>18</sup>, las prevalencias respectivas de DM conocida/ignorada son de 3,1/3,0, 2,8/3,6, 3,9/1,7 y 6,7/3,6. En todo caso, una gran proporción de personas afectadas de DM en España desconocen padecer esta enfermedad.

En la tabla 3 se detallan los diferentes resultados de los estudios de prevalencia realizados en España<sup>17-19,47-57</sup>. Las diferencias no sólo reflejan las variaciones reales en la prevalencia de la DM2, sino también la distinta representatividad y selección de las muestras poblacionales, entre otras, tal y como se observa en la tabla 2.

De todos los trabajos detallados en la tabla 3, el estudio de prevalencia más reciente es el realizado en Asturias<sup>57</sup>. Con el objetivo de conocer la prevalencia de DM2 e intolerancia a la glucosa (ITG) en la población adulta de Asturias, se diseñó un estudio poblacio-

nal transversal sobre 1.034 personas (el 54,1% mujeres) entre 30 y 75 años seleccionadas aleatoriamente. Se realizó 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: 1,5/1. La prevalencia de ITG 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 el 5,2% en mujeres. Los factores que se asocian 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 población adulta de Asturias (9,9%) es moderadamente elevada y similar a la observada en España<sup>18,19</sup> y en otras poblaciones blancas en el mundo<sup>12,13</sup>. De nuevo en este estudio destaca que más de la mitad de las personas con DM desconocen su condición por lo que podría ser útil plantear estrategias de diagnóstico temprano en los grupos de población de riesgo elevado.

## INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Dado que la DM2 es una enfermedad de curso silente, sin un inicio brusco, es difícil plantear estudios de incidencia de la enfermedad. Éstos se deben hacer, a fin de detectar diabetes asintomática, mediante pruebas específicas, glucemia y/o test de tolerancia oral a la glucosa en la población general. Como se ha descrito previamente, sobre la muestra de población del estudio de prevalencia de DM de Lejona, Vizcaya<sup>19</sup>, se practicó 10 años después un segundo test de tolerancia oral a la glucosa, pudiendo así determinar la incidencia acumulada de DM en 10 años, cifrada en 8 casos por 1.000 habitantes y 10 años<sup>25</sup>. Dos estudios anteriores habían proporcionado una aproximación a la incidencia anual de DM2, que se cifró en 146 por 100.000 habitantes en la Comunidad de Madrid<sup>54</sup> y de 150 por 100.000 habitantes en la población rural atendida por el Área Básica de Salud de Berga (Barcelona)<sup>51</sup>. Am-

bas cifras concuerdan con las ofrecidas para España por otras fuentes, que sitúan la incidencia anual de DM2 entre 60 y 150 casos nuevos por 100.000 habitantes, incidencia algo inferior comparada con los 254 casos nuevos por 100.000 habitantes descritos en los EE.UU. durante el período 1990-1992. Cabe mencionar, asimismo, los datos de incidencia de DM en población de riesgo realizados en Tarragona.

## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La distribución por edades de los pacientes con DM2 es muy diferente de la del resto de la población adulta. En España, la edad mediana en sujetos de más de 18 años es de unos 64 años (32 años para la DM1), aproximadamente igual en varones y mujeres (tabla 2). No obstante, recientes estudios describen la aparición de casos de DM2 en edades pediátricas y en la adolescencia, asociados al incremento de obesidad y cambios de estilo de vida en este grupo de la población<sup>58-60</sup>. En cuanto al sexo, la prevalencia de DM2 es mayor en mujeres (60%), y es más acentuada esta diferencia en la raza negra. Como es lógico, la duración de la diabetes aumenta con la edad. Un 30% de los pacientes con DM2 tienen una duración de su enfermedad de más de 15 años. En España, la edad en el momento del diagnóstico de la DM2 es muy similar en varones y en mujeres, y la edad media es de unos 59 años<sup>54,61</sup>. Las personas con DM2 viven con mayor frecuencia en ciudades o en su área metropolitana (70%); más del 60% están casadas y un 25% viven solas (incluyendo a los mayores de 65 años). Teniendo en cuenta la edad, las personas con DM2 tienen niveles de estudios inferiores y menores ingresos que las personas no diabéticas, así como mayores tasas de desempleo<sup>62</sup>.

## FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los marcadores de riesgo para la DM2 incluyen la edad avanzada<sup>63</sup>, historia familiar de diabetes<sup>64,65</sup>, etnicidad<sup>66-68</sup>, nivel socioeconómico<sup>69,70</sup> y estilo de vida occidental, refiriéndose 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>39,71-73</sup>, lo que confirma que el riesgo de desarrollar DM2 aumenta cuanto mayor es el nivel de glucemia. La diabetes gestacional también puede ser un marcador de un estado prediabético<sup>74</sup>.

Muchos estudios apoyan el papel de los factores fisiológicos y de estilo de vida en la etiología de la DM2. Estos factores incluyen, en primer lugar, la obesidad<sup>24</sup>. La obesidad se acompaña de resistencia

a la insulina, lo que explicaría la asociación. La duración prolongada de la obesidad<sup>75,76</sup> y la presencia de obesidad central<sup>77</sup> también se han asociado con 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 sugieren que cambios importantes en la tolerancia a la glucosa ocurren con el cambio de la dieta tradicional a la occidental y viceversa<sup>78-80</sup>. Otros estudios describen los efectos protectores de una dieta rica en fibra, cereales integrales y magnesio<sup>81</sup>, aunque en un estudio sólo se observó mayor protección a mayores niveles séricos de magnesio, pero no con su mayor ingesta<sup>82</sup>. También se ha relacionado con la dieta rica en frutas y verduras<sup>83</sup> o incluso, y aunque parezca paradójico, con el consumo moderado de alcohol<sup>84,85</sup>, o mayor riesgo ante bajos valores plasmáticos de vitamina E<sup>86</sup>.

La inactividad física también desempeña un importante papel en el riesgo de presentación de intolerancia a la glucosa y DM2<sup>87-92</sup>. Un estudio demostró cómo el aumento moderado y prolongado de la actividad física reduce a la mitad la prevalencia de DM2 y de la intolerancia a la glucosa<sup>93</sup>. Otros estudios han descrito mayor incidencia de DM2 entre los consumidores de tabaco<sup>85,94</sup>, en determinadas profesiones<sup>95</sup> y condiciones laborales<sup>96</sup>, o en presencia de síntomas depresivos<sup>97</sup> o hipertensión<sup>98</sup>.

Recientes estudios en Europa y los EE.UU. han descrito que el bajo peso en el nacimiento<sup>99</sup> y otras alteraciones del crecimiento fetal en neonatos a término<sup>100</sup> estarían asociados 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>101</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>102</sup>. Se ha planteado que en esta circunstancia podría tratarse de una DM secundaria.

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 enfermedad en aquellos casos ya diagnosticados<sup>103</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<sup>29,104-106</sup>.

Por último, la DM2 en sí misma se ha identificado como factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad para determinados cánceres<sup>107</sup>, como el cáncer de páncreas<sup>108</sup> y el colorrectal<sup>109</sup>, aunque no existe unanimidad al respecto. Asimismo, un estudio muy reciente describe una mayor tasa de mortalidad perinatal en mujeres con DM2<sup>110</sup>.



**TABLA 4. Principales factores de riesgo\* asociados a la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2: estudios publicados en España (período 1990-2000)**

Estudio	Obesidad (IMC > 27)	Hipertensión (> 140/90 mmHg)	Sedentarismo	Colesterol (> 250 mg/dl)	Triglicéridos (> 200 mg/dl)	Tabaquismo	Alcohol (> 140 g/sem)
Hernández et al, 1991	47,8	56,2	No	47,3**		47,8	20,4
Figuerola et al, 1992	IMC > 25 64	30 a 50	No	41 a 55**		15 a 33	No
Franch et al, 1992	IMC > 25 68,7	No	No	No	No	19	> 560 g/sem 6
Calle Pascual y Calle Fernández, 1993	23,4	17	No	No	No	No	No
Mur et al, 1995	No	38 (33-43)	No	No	No	16 (12-19)	No
Fernández de Mendiola et al, 1996	65 (55-70)	47,5 (40,7-54,3)	No	35,6 (29-42,2)	16,8	21,3 (15,7-26,9)	No
Goicolea et al, 1996	No	34	No	No	No	16	No
Lara et al, 1996	No	No	No	40 (35-45)	25 (19-31)	No	No
Tamayo et al, 1997	IMC > 25 51,1	23,2	No	48,1	5,2	30,3	No
Zorrilla et al, 1997	50	46,7	No	No	No	No	No
Baena et al, 1999	41,8	No	No	No	No	No	No
Serna et al, 1999	IMC > 30 52	No	No	No	No	38	No
Zancada et al, 1999	No	52	39		26**	39	26

\*Datos expresados como porcentaje e IC del 95%, si está descrito en el estudio original.

\*\*Porcentaje agrupado para ambas categorías (dislipemia) en el estudio original.

No: no descrito, o bien no calculable a partir de los datos ofrecidos en el estudio original.

### MORBILIDAD POR DIABETES MELLITUS

En España existen numerosos estudios que evalúan específicamente los factores de riesgo cardiovascular y las complicaciones de los pacientes con DM2. La tabla 4 contiene la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM2<sup>111-116</sup> y la tabla 5 muestra la prevalencia de las complicaciones de la DM2 descritas ambas en diferentes estudios efectuados en España durante el período 1990-2000<sup>117-120</sup>. Los principales datos epidemiológicos de dicha morbilidad se resumen a continuación.

#### Descompensaciones agudas

Las complicaciones agudas de la diabetes incluyen la hipoglucemia, la hiperglucemia, la cetoacidosis diabética y la acidosis láctica. La hipoglucemia es la complicación más frecuente. Hernández et al<sup>49</sup> describen una frecuencia de presentación de hipoglucemias leves en el 16,5% de los pacientes con DM y de hipoglucemias graves (aquéllas que requieren la ayuda de una tercera persona) en el 7,5%. Otro estudio más reciente<sup>118</sup> cifra la aparición de hipoglucemias leves en el 10,6% de los pacientes con DM2 (el 3,3% en los tratados con hipoglucemiantes orales y el 22,8% en los tratados con insulina), y la presentación de hipoglucemias graves en el 1,7% de los casos (el 1,3% en tratados con hipoglucemiantes orales y el 2,2% en tratados con insulina).

#### Enfermedad ocular

La retinopatía diabética afecta entre el 15 y el 50% de los pacientes con DM2, y alrededor del 10% pre-

senta retinopatías proliferativas. El 20-30% de las cegueras registradas son consecuencia de la retinopatía diabética<sup>121</sup>. Entre los afiliados a la Organización Nacional de Ciegos de España (ONCE), la DM es la tercera enfermedad 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>122</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>123</sup>.

#### Nefropatía diabética

La nefropatía está presente entre el 3 y el 35% de los pacientes con DM2<sup>124</sup>. El riesgo relativo de padecer insuficiencia renal es 25 veces superior entre los sujetos con DM. El 30-50% de estas personas con una evolución de la enfermedad de 10 a 20 años presenta algún grado de afección renal<sup>53</sup>. En la actualidad, la DM supone el 10-13% de las causas de inclusión en programas de hemodiálisis en España. Se han realizado varios estudios sobre la prevalencia de las distintas fases de la nefropatía diabética, tanto en el ámbito autonómico<sup>125,126</sup> como en el de toda España<sup>127</sup>. En las muestras estudiadas, la prevalencia de microalbuminuria es del 23%, la de macroproteinuria del 5% y la de insuficiencia renal del 7 al 8%.

#### Neuropatía diabética

Es la complicación más frecuente de la DM2, y se estima que alrededor del 40% de los diabéticos pre-

**TABLA 5. Prevalencia\* de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2 en España (período 1990-2000)**

Estudio	Retinopatía diabética	Nefropatía	Neuropatía	Cardiopatía isquémica	Accidente cerebrovascular	Vasculopatía periférica	Pie diabético	Amputaciones	Dermatopatía
Hernández et al, 1991	19,5	2,6	7,5	No descrito	No descrito	12,8	No descrito	No descrito	No descrito
Figuerola et al, 1992	42	18	30	No descrito	No descrito	No descrito	9	No descrito	No descrito
Espinàs et al, 1993	26,3	7	8	21,2	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito	3
Morató et al, 1995	33 (28-38)	17 (13-21)	40 (35-45)	14 (10-18)	10 (7-13)	21 (16-26)	3,7 (1,6-5,8)	1,8 (0,3-3,3)	No descrito
Mur et al, 1995	No descrito	No descrito	No descrito	14,6 (7,5-22)	9,5 (5,3-13,7)	11,5 (8,3-14,7)	4,8 (2,7-6,9)	1,9 (0,5-3,3)	No descrito
Fernández de Mendiola et al, 1996	21,3 (15,7-26,9)	6,9 (3,5-10,3)	11,4 (7,1-15,7)	9,4 (7,3-11,4)	6,9 (3,4-10,3)	11,4 (7,1-15,7)	10,4 (6,2-14,6)	No descrito	No descrito
Goicolea et al, 1996	42	35	27	10	6	10	5	3	No descrito
Lara et al, 1996	No descrito	No descrito	No descrito	19,6 (15-24)	11,8 (8,4-15)	21,7 (17-26)	No descrito	No descrito	No descrito
Robles et al, 1996	No descrito	9,7	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito	No descrito
González-Clemente, 1997	3,9	16,8	19,2	13,3	10,1	26,7	1,0	2,1	No descrito
Zorrilla et al, 1997	14,9 (12,9-17,0)	5,1 (3,7-7,0)	No descrito	11,3 (9,5-13,3)	7 (5,6-8,7)	5,5 (4,3-7,0)	3,8 (2,8-5,1)	1,1 (0,6-1,9)	No descrito
Bundó et al, 1998	No descrito	No descrito	No descrito	13,5	6,6	21,5	No descrito	No descrito	No descrito
Cabezas-Cerrato, 1998	No descrito	No descrito	24,1 (22,4-25,9)	No descrito	No descrito	No descrito	3,3	0,7	No descrito
Zancada et al, 1999		61**			57**		No descrito	No descrito	No descrito

\*Datos expresados como porcentaje. Se adjunta (IC del 95%) si está descrito en el estudio original.

\*\*Datos agrupados en el estudio original.

sentan 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).

Recientemente, un excelente estudio practicado en toda España ha demostrado una prevalencia global de neuropatía del 24%<sup>120</sup>. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes y con la edad del paciente. El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es siete veces superior al de la población general. Así, la neuropatía autonómica cardiovascular afectaría a más del 40% de la población de pacientes con DM con más de 10 años de evolución de su enfermedad.

**Enfermedad vascular**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas diabéticas. Aproximadamente el 75-80% de las personas diabéticas adultas fallecen como consecuencia de enfermedades cardiovasculares. El riesgo de desarrollar enfermedad vascular (coronaria, cerebral o periférica) es de dos a cuatro veces mayor que en los no diabéticos; este riesgo, además, se duplica en las mujeres. La cardiopatía isquémica está presente entre el 10 y el 25% de los pacientes con DM2<sup>128</sup>; entre el 5 y el 15% sufren

algún accidente cerebrovascular y padecen vasculopatía periférica entre el 5 y el 30%. Aproximadamente, el 50% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores se realizan en sujetos con DM2<sup>119</sup>.

**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>129</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 DM2<sup>130</sup>.

En los 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 dos a tres veces superior en pacientes cuyo diagnóstico de la enfermedad se realiza después de los 40 años<sup>131,132</sup>. En la mayoría de los países desarrollados, la diabetes ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunción. En España representa la tercera causa en mujeres y la séptima en varones<sup>133</sup>.

En los países europeos la tasa de mortalidad oscila entre el 8 y el 33 por 100.000 habitantes; en España es actualmente del orden del 23 por 100.000<sup>134</sup>. En la mayor parte de los estudios, las tasas de mortalidad son su-

**TABLA 6. Mortalidad por diabetes mellitus en España (1980-1997)\***

Años	Defunciones	Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes (respecto al padrón de 1986)
1980	6.962	18,1
1981	7.323	19,4
1982	7.541	19,6
1983	8.040	20,9
1984	8.382	21,8
1985	8.453	22,0
1986	8.667	22,5
1987	8.805	22,9
1988	8.888	23,1
1989	8.880	23,1
1990	8.989	23,4
1991	9.139	23,8
1992	8.558	22,3
1993	8.920	23,2
1994	8.977	23,3
1995	9.151	23,6
1996	8.979	23,3
1997	8.869	23,1

\*Datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 1998).

periores 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. 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. En cuanto a las variaciones de las tasas en el tiempo, se observa desde 1960 un aumento de la mortalidad por diabetes en la mayoría de los países europeos. En la tabla 6 se expone la evolución de la mortalidad por diabetes mellitus en España durante el período 1980-1997. Por provincias, el exceso de mortalidad por DM en España presenta una agregación geográfica en el sur, sueste y provincias insulares<sup>134</sup>.

Aproximadamente el 75-80% de las personas diabéticas adultas fallecen a consecuencia de enfermedades cardiovasculares. La primera causa de muerte entre los pacientes con DM2 es el infarto de miocardio, que causa el 50-60% de las muertes. Sus principales factores de riesgo son la coexistencia de macroangiopatía, microalbuminuria, deficiente control de la glucemia y neuropatía<sup>129,135,136</sup>. Sin embargo, un estudio reciente en Italia ha descrito mayores tasas de mortalidad específica por enfermedades gastrointestinales (especialmente cirrosis hepática) que por enfermedad cardiovascular<sup>137</sup>, mientras que otro estudio también en Italia describe iguales tasas de mortalidad específica por cáncer y enfermedad cardiovascular<sup>30</sup>.

A modo de resumen, la revisión sistemática de los datos disponibles sobre epidemiología de la DM2 en España evidencia actualmente un volumen de información consistente y relevante, que ilustra de forma concisa y objetiva la importancia sanitaria de la DM2 en España.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes care and Research in Europe: The Saint Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
2. Alberti KGMM. Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetología* 1993;36:978-84.
3. Jovanovic L, Gondon B. Type 2 diabetes: the epidemic of the new millennium. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:33-42.
4. Chan AYW, Ho CS, Cockram CS, Swaminathan R. Handling of blood specimens for glucose analysis. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:185-6.
5. Associació Catalana de Ciències de Laboratori Clínic, Consell Assessor sobre la Diabetes a Catalunya. Recomanacions sobre la mesura de la concentració de glucosa en el plasma. 1999. Fecha de acceso: abril de 2000. Disponible en URL: <http://www.acclc.es/documents/glucosa.doc>
6. Swai ABM, McLarty DG, Kitange HM, Kilima PM, Masuki G, Mtinangi BI, et al. Study in Tanzania of impaired glucose tolerance. Methodological myth? *Diabetes* 1991;40:516-20.
7. Corcoy R, Ordóñez J, Castell C, Tarin G, Treserras R. Prueba oral de tolerancia a la glucosa y medida de la concentración de glucosa: ¿se realizan correctamente? *Quim Clin* 1994;13:68-72.
8. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
9. Ramaiya KL, Swai ABM, McLarty DG, Bhopal RS, Alberti KGMM. Prevalence of diabetes and cardiovascular disease risk factors in Hindu Indian subcommunities in Tanzania. *BMJ* 1991;303:271-6.
10. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, Moss SE. Microalbuminuria in a population-based study of diabetes. *Arch Intern Med* 1992;152:153-8.
11. Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998(Suppl 8):S2-5.
12. 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.
13. Bennet PH, Bogardus C, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology and natural history of type 2 diabetes: non-obese and obese. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester: John Wiley, 1992; p. 147-6.
14. Lindeman RD, Romero LJ, Hundley R, Allen AS, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Prevalences of type 2 diabetes, the insulin resistance syndrome, and coronary heart disease in an elderly, biethnic population. *Diabetes Care* 1998;21:959-66.
15. Ramachandran A, Snelatha C, Latha E, Manoharan M, Vigfa V. Impacts of urbanisation on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:207-13.
16. West KM, Kalbfleisch JM. Glucose tolerance, nutrition and diabetes in Uruguay, Venezuela, Malaya and East Pakistan. *Diabetes* 1966;19:656-63.
17. Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Pérez D. Factores de riesgo cardiovascular en la región de Murcia, España. *Rev Esp Salud Pública* 1997;71:515-29.
18. Castell C, Treserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:33-40.
19. 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.
20. Jarrett RJ, Keen H, Fuller JH, McCartney M. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance (borderline diabetes). *Diabetología* 1979;16:25-30.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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;107:572-7.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Anderson DK, Svardssudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972-1987. *Diabetic Med* 1991;8:428-34.
33. Reunanen A. Prevalence and incidence of type 2 in Finland. *Acta Endocrinol* 1984;262:31-5.
34. 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.
35. 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.
36. Heine RJ, Nijpels G, Mooy JM. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *DiabeticMed* 1996;13(Suppl 1):12-4.
37. Alberti KM. Impaired glucose tolerance: what are the clinical implications? *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40(Suppl 1):3-8.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Warnet JM, Rosselin GE, Eschwege E. Risk factors for NIDDM in white population- Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991;40:796-99.
42. 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.
43. National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. Bethesda: National Institutes of Health, 1995.
44. WHO Study Group. *Diabetes mellitus: technical report series n.º 727*. Geneva: WHO, 1985.
45. 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.
46. 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.
47. Franch J, Álvarez JC, Álvarez F, Diego F, Hernández R, Cuetto A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin (Barc)* 1992;98:609-12.
48. 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 Med* 2001;18: 235-41.
49. Hernández JM, Costa B, y el Grupo para el Estudio de la Diabetes (ABS de Falset). Diagnóstico de salud de la población diabética en la comarca del Priorat (Tarragona). *Aten Primaria* 1991;8:668-74.
50. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534-6.
51. Espinàs J, Salla RM, Bellvehí M, Reig E, Iruela T, Muñoz E, et al. Reevaluación del programa de diabetes mellitus tipo II. Propuesta de indicadores de calidad. *Aten Primaria* 1993;1: 123-6.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Baena JM, Oller M, Martín R, Nicolau M, Altés 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.
56. 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.
57. 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. *Revista Clínica Española* [en prensa].
58. Libman I, Arslanian SA. Type II diabetes mellitus: no longer just adults. *Pediatr Ann* 1999; 28(9): 589-93.
59. Fagot-Campagna A, Burrows NR, Williamson DF. The public health epidemiology of type 2 diabetes in children and adolescents: a case study of American Indian adolescents in the Southwestern United States. *Clin Chim Acta* 1999;286:81-95.



60. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM, Cohen R, Zeitler PS. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:1063-7.
61. Morató J, Franch J, Carrillo R, Vía M, Herrera A, Valerio LL. Cronología de las complicaciones en la diabetes del adulto. *El estudio Raval Sud. An Med Intern* 1995;12:431-7.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Haffner SM. Epidemiology of type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 3):C3-6.
67. Hosey G, Gordon S, Levine A. Type 2 diabetes in people of color. *Nurse Pract Forum* 1998;9:108-14.
68. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med* 1996;125:221-32.
69. 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.
70. 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.
71. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care* 1999;26:771-89.
72. 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.
73. 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.
74. ADA (American Diabetes Association). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
75. 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 Sitetsu Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:256-60.
76. 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.
77. Bjorntorp P, Rosmond R. Visceral obesity and diabetes. *Drugs* 1999;58(Suppl 1):13-8.
78. 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.
79. Salmeron J, Manson JE, Stampfer 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.
80. Hannah JS, Howard BV. Dietary fats, insulin resistance, and diabetes. *J Cardiovasc Risk* 1994;1:31-7.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Maenpaa PH, Korpela 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.
87. Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo 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.
88. Folsom AR, Kushi LH, Hong CP. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health* 2000;90:134-8.
89. 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.
90. Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(11 Suppl):S619-23.
91. 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.
92. Wallberg-Henriksson H, Rincón J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 1998;25:25-35.
93. 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):A60.
94. 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.
95. 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.
96. 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* 1999;53:359-63.
97. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999;22:1071-6.
98. 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.

99. Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B150-5.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. Ratner RE. Type 2 diabetes mellitus: the grand overview. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):S4-7.
104. Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting Hyperglycaemia Study: II. Randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism* 1997;46(12 Suppl 1):50-5.
105. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, José RG, Karasik A, Lakso M. The STOP-NIDDM: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:1720-5.
106. 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.
107. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994;70:950-3.
108. Calle EE, Murphy TK, Rodríguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 1998;9:403-10.
109. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542-7.
110. Cundy T, Gamble G, Towed K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:33-9.
111. Calle Pascual AL, Calle Hernández JR. Factores de riesgo cardiovascular y tratamiento con insulina en pacientes diabéticos tipo II en quienes ha fracasado el tratamiento con hipoglucemiantes orales. *Med Clin (Barc)* 1993;101:165-7.
112. Mur T, Franch J, Morató J, Mena A, Vilarrubias M, Llobera A. Macroangiopatía en la diabetes tipo II. El estudio Raval Sud. *Aten Primaria* 1995a;16:67-72.
113. Fernández de Mendiola J, Iza A, Lasa I, Ibáñez F, Aguirrezabala JR, Aizpuru M, et al. Evaluación de la población diabética tipo II atendida en un equipo de atención primaria. *Aten Primaria* 1996;17:432-8.
114. 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.
115. Lara N, Franch J, Morató J, Egido A, Puig J, Castillejo J. La dislipemia en la diabetes tipo II. ¿Un factor de riesgo para la macroangiopatía? *Aten Primaria* 1996;18:17-24.
116. Zancada F, Mena P, Campillo JE, Hernández R, Pérez-Aloe MT. Factores de riesgo vascular en la diabetes mellitus no insulino dependiente. Correlación entre albuminuria y hemoglobina glicada. *An Med Intern* 1999;16:181-5.
117. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez-Casado E, Pérez-Miranda M. Incidencia de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz durante el período 1990-1994. *An Med Intern* 1996;13:572-5.
118. González-Clemente JM. Diabetes mellitus no dependiente de insulina: asistencia en un área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1997;108:91-7.
119. Bundó M, Aubà J, Vallés R, Torner O, Pérez AM, Massons J. Arteriopatía en la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria* 1998;22:5-10.
120. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetología* 1998;41:1263-9.
121. Fernández Vigo J, Macarro A, Sabugal JF, Chacón J. Diabetes Ocular (I): retinopatía diabética. *Diabetología* 1994;8:89-106.
122. Fernández-Vigo J, Macarro A, Perianez JF, Chacón J. Diabetes ocular (II): neuro-oftalmopatía. Catarata. Glaucoma. Otras manifestaciones. *Diabetología* 1994;9:5-17.
123. Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996;124:164-9.
124. Rius F, Sanmartí A. Nefropatía diabética: epidemiología, fisiopatología y tratamiento. *Educación Diabetológica Profesional* 1994;4:6-18.
125. 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.
126. 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 research and clinical practice 1996;32:157-63.
127. 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. *Diabetología* 1997;13:29-35.
128. Esmatjes E, Vidal J. Patología cardíaca de origen extracardíaco. Repercusiones cardíacas de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:661-70.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. Muller WA. Diabetes mellitus – long time survival. *J Insur Med* 1998;30:17-27.
133. Goday A, Serano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin (Barc)* 1994;102:306-15.
134. 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.
135. 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.
136. Forsblom CM, Sane T, Groop PH, Totterman KJ, Kallio M, Saloranta C et al. Risk factors for mortality in type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetología* 1998;41:1253-62.
137. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.