



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**LA DIETA COMO FACTOR PREDICTOR DE
REVERSIÓN DE LA PREDIABETES**

Autor: Ana Paredes Rodríguez

Fecha: febrero de 2019

Tutor: Lucía Cea Soriano

ÍNDICE

1. Resumen / Abstract	pág. 2
2. Introducción y antecedentes	pág. 3
3. Objetivos	pág. 5
4. Material y métodos	pág. 5
5. Resultados	pág. 9
6. Discusión	pág. 13
7. Conclusiones	pág. 16
8. Bibliografía	pág. 17
9. Anexos	pág. 19

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: el notable aumento a nivel mundial de la prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de los estados prediabéticos nos conduce a la necesidad de desarrollar estrategias para prevenir esta patología, actuando sobre los factores de riesgo modificables. Las características de la dieta mediterránea, que incide sobre dichos factores de riesgo, la convierten en un patrón nutricional interesante para los pacientes con elevado riesgo de desarrollar DM2, además de para quienes ya la padecen y para la población general. Por este motivo, el objetivo principal de este estudio es conocer la incidencia de reversión de la prediabetes y la posible asociación entre esta variable y la adherencia a la dieta mediterránea en una cohorte española de prediabéticos.

Materiales y métodos: se ha llevado a cabo un análisis al tercer año de seguimiento de un estudio de cohortes prospectivo sobre la cohorte de 948 pacientes prediabéticos del estudio PREDAPS, recogiendo la información de la etapa basal. Se calculó la incidencia acumulada (IA) de reversión de la prediabetes y de progresión a DM2.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en una de las mayores emergencias sanitarias del siglo XXI. Se estima que, en el mundo, 405 millones de personas de entre 18 y 99 años la padecían en 2017 y se prevé que la cifra aumente hasta alcanzar los 623 millones en 2045. Todas las regiones del planeta se están viendo afectadas por un aumento de la incidencia y de la prevalencia de diabetes, aunque la tasa de crecimiento varía ampliamente de un punto a otro: mientras que en Europa se espera un aumento de un 16% entre 2017 y 2045, en África se estima que será del 156% (1)

Esta patología (DM) se sitúa entre las diez principales causas de muerte a nivel global, siendo responsable, junto con el resto de las enfermedades no transmisibles (ENT), del 71% de los fallecimientos en todo el mundo, lo que justifica que la OMS las haya incluido entre las diez amenazas a la salud global en 2019 (2,3). Además de la carga de morbilidad en la población, la diabetes tiene un importante impacto económico negativo, derivado de los “costes indirectos” procedentes de la mortalidad prematura y discapacidad asociada y del gasto sanitario directo derivado del manejo de la enfermedad y sus complicaciones (1). En España, por ejemplo, se estima que el coste directo de atención sanitaria a un paciente con DM2 es 1,59 veces superior al de un paciente no diabético (4).

De todo ello se deduce la necesidad de aplicar estrategias para prevenir la aparición DM2, la forma más frecuente de diabetes, responsable del 90% de los casos. Estas estrategias de prevención requieren, en primer lugar, llevar a cabo un cribado de la población que permita identificar a los individuos con un riesgo elevado de padecer DM2, además de dar a conocer los casos no diagnosticados de DM2. En España, el 6,8% de la población presenta DM2 no diagnosticada, de acuerdo con el estudio Di@bet.es (13).

La DM2 está causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales. Se diferencia entre factores de riesgo no modificables (edad, raza/etnia, antecedentes de DM2 en un familiar de primer grado, antecedentes de diabetes gestacional y síndrome de ovario poliquístico) y factores de riesgo modificables. Sobre estos últimos se centran las intervenciones que buscan evitar o, al menos, retrasar la aparición de DM2 en el individuo con riesgo elevado.

Entre los factores de riesgo modificables destacan la obesidad (adiposidad) y el sobrepeso, que inducen la resistencia a insulina, lo que aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y de DM2; el sedentarismo, relacionado a su vez con el aumento de peso; el tabaquismo; los patrones dietéticos inadecuados, relacionados de manera directa con la DM2, independientemente del IMC, la edad, la actividad física y los antecedentes familiares del individuo; y los trastornos de regulación de la glucosa o prediabetes, que son estados de alto riesgo para el desarrollo de DM2 (5).

El estado prediabético se diagnostica si los niveles de glucemia o el porcentaje de hemoglobina glucosilada se sitúan por encima de los límites de la normalidad sin llegar a alcanzar los niveles de diagnóstico de DM2. De estos pacientes prediabéticos, entre un 5 y un 10% progresa cada año a DM2 y un 70% de ellos llega a desarrollarla a lo largo de su vida, aunque pueda tardar años (6). Sin embargo, estos estados intermedios de hiperglucemia pueden revertir hacia la normoglucemia mediante cambios en los hábitos de vida que incidan en los factores de riesgo de la DM2 susceptibles de modificarse o bien mediante tratamiento farmacológico (7,8).

La dieta mediterránea constituye un patrón nutricional que ha demostrado su eficacia a la hora de prevenir la DM2 (9) y reducir el riesgo cardiovascular (10,11), ya que mejora el control glucémico y el perfil lipídico (disminuye la glucemia plasmática en ayunas, el porcentaje de HbA1c y la concentración de triglicéridos en sangre y aumenta la de HDL), favorece la pérdida de peso (y, por tanto, la normalización del IMC) y también el descenso de la presión arterial (12). Todo ello se debe a sus características fundamentales: el aceite de oliva como principal fuente de lípidos contribuye a un adecuado ratio grasas insaturadas:saturadas; la actividad física diaria facilita el control del peso corporal y la exclusión de alimentos procesados reduce notablemente la ingesta de azúcares simples, grasas saturadas y sal. Además, de acuerdo con varios estudios, es preferible promover un patrón nutricional completo en vez de nutrientes aislados, pues facilita la adherencia y tiene en cuenta el posible sinergismo o antagonismo entre nutrientes (9).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, un alto grado de adherencia a la dieta mediterránea, con la consecuente reducción de los factores de riesgo de DM2, debería estar asociado con un mayor porcentaje de reversión de la prediabetes. Esto es lo que se pretende conocer con este trabajo.

OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo ha sido conocer la incidencia acumulada (IA) de reversión de la prediabetes y estudiar la posible asociación entre esta variable y el grado de adherencia a la dieta mediterránea en una cohorte española de individuos prediabéticos.

Los objetivos secundarios que se persiguieron fueron los siguientes:

1. Describir a la población de estudio en base a la distribución de una serie de variables independientes respecto a la reversión de la prediabetes. Dichas variables están relacionadas con los factores de riesgo de la DM2 y la adherencia a la dieta mediterránea.
2. Obtener las tasas de reversión del estado prediabético en relación con el tipo de prediabetes diagnosticada y el grado de adherencia a la dieta mediterránea. Comparar la IA de reversión de prediabetes con la de progresión a DM2.
3. Identificar los factores que se asocian con la probabilidad de reversión de prediabetes, analizando la magnitud de la asociación entre porcentaje de reversión y exposición distintos hábitos de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo sobre una población de 948 pacientes prediabéticos incluidos en 2012 en el estudio PREDAPS (13). Se llevó a cabo un análisis retrospectivo al tercer año de seguimiento recogiendo la información en la etapa basal.

Fuente de datos

El presente estudio ha utilizado como fuente de información la base de datos del “Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes” (PREDAPS). Se trata de una base de datos informatizada que incluye la información recogida por un total de 125 médicos de familia, procedentes de distintos centros de Atención Primaria de Salud distribuidos por todo el territorio español, a través de una plataforma electrónica de recogida de datos alojada en la página web de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS), www.redgdps.org.

Estos datos corresponden a los que obtuvieron los investigadores en la etapa basal, entre febrero y noviembre de 2012, mediante un cuestionario realizado a los sujetos de estudio, tanto de la

cohorte de pacientes diagnosticados con prediabetes como de la de pacientes sin alteraciones de regulación de la glucosa. Dicho cuestionario fue cumplimentado de manera telemática a partir de una entrevista personal o de la historia clínica del paciente, a través de la plataforma electrónica previamente mencionada. A esta primera información, los médicos fueron sumando los datos obtenidos durante las revisiones anuales a lo largo de los años de seguimiento del estudio PREDAPS. Durante estas revisiones se dejaba constancia de los cambios producidos en cada variable respecto a la etapa basal y de los individuos que desarrollaban DM2. Al tercer año de seguimiento se registraron, además, los casos de reversión de la prediabetes que habían tenido lugar hasta el momento. Por lo tanto, el análisis es retrospectivo, como se ha señalado, pero los datos se recogieron de forma prospectiva en el estudio anterógrado PREDAPS (6).

El cuestionario de la etapa basal contenía información referente a datos biográficos, antecedentes familiares de diabetes y de otras patologías relacionadas con ella, antecedentes personales de enfermedad y, en mujeres, de embarazos y uso de anticonceptivos; hábitos de vida del paciente (alimentación, tabaquismo, consumo de alcohol y actividad física), tratamiento farmacológico, apoyo social y posición socioeconómica. Al final del cuestionario se incorporaban los resultados del examen físico y de las determinaciones analíticas (6).

A pesar de que la duración del estudio PREDAPS fue de cinco años, en el momento de realización del presente trabajo se contaba únicamente con la información correspondiente a los tres primeros años de seguimiento.

Población de estudio

El estudio se ha realizado sobre la cohorte de 948 pacientes prediabéticos del estudio PREDAPS. Los facultativos incluyeron en dicha cohorte a los pacientes que acudieron a sus consultas entre febrero y noviembre de 2012 y que presentaban, en una analítica realizada en ese momento o en los seis meses previos, al menos uno de los dos criterios de la Asociación Americana de Diabetes (“ADA”) de diagnóstico del estado prediabético:

- a. Glucemia Basal Alterada (GBA), si la glucemia plasmática en ayunas (GPA) presenta un valor entre 100 y 125 mg/dL, siendo superior a la concentración normal de glucosa en sangre pero inferior a la de diagnóstico de diabetes mellitus. El límite inferior de GPA establecido por la ADA es menor que el de otros organismos como la OMS (6)
- b. Porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7% y 6,4%.

Además, debían cumplir otro criterio de inclusión: tener una edad superior a 29 e inferior a 75 años. Por su parte, los criterios de exclusión aplicados fueron los siguientes: padecer diabetes mellitus, una enfermedad terminal o alguna enfermedad hematológica que alter el valor de HbA1c; haber experimentado cirugía mayor o ingreso hospitalario en los tres meses previos o estar embarazada (6).

Variables de interés y recogida de datos

Para la realización de este estudio de acuerdo con los objetivos señalados con anterioridad, se seleccionaron una serie de variables a partir del cuestionario basal mencionado previamente. Se empleó una única variable extraída directamente del cuestionario, con los mismos valores: la variable “sexo”. Otras de las variables utilizadas fueron creadas a partir de las ya existentes por reducción de su número de categorías, dado el pequeño tamaño de la población de estudio (n=948). Es el caso de la variable “edad”, que consta de tres categorías: de 30 a 49 años, de 50 a 64 años y de 65 a 74 años. Por último, algunas variables se crearon a partir de las determinaciones analíticas y el examen físico de la etapa basal, como la variable “tipo de prediabetes”, dividida en las categorías “HbA1c alterada”, “GPA alterada” y “ambos parámetros” en función del parámetro cuyo valor estuviese alterado en el individuo prediabético al inicio del estudio. El **Anexo 1** define todas las variables que se registraron en el presente trabajo.

La selección de grupos de alimentos para analizar su frecuencia de consumo se llevó a cabo basándose en las recomendaciones de la dieta mediterránea, de acuerdo con el estudio de Panagiotakos et al. (11). Así, al igual que en dicho estudio, en el presente trabajo se consideraron dos grupos de alimentos incluidos en el patrón de la dieta mediterránea: aquellos más próximos a este patrón, de acuerdo con el cual deberían consumirse 4 o más veces a la semana (categoría “1” de las variables de frecuencia de consumo del presente estudio), y, por otro lado, los que recomienda consumir de manera menos frecuente a pesar de formar parte de este patrón nutricional también: carne y productos cárnicos y lácteos (consumo mensual o escaso). Por último, se definió un tercer grupo de alimentos, no incluido en el estudio previamente mencionado (11) por no identificarse con este patrón nutricional, bien fuese por un elevado índice glucémico (como los dulces), un alto contenido en sal y/o en grasas saturadas, contrario a las recomendaciones de la dieta mediterránea (14).

Para el registro de las variables se utilizó el paquete estadístico Stata® (Stata/IC 15.0 for Windows; StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

Análisis estadístico

Se calculó la incidencia de reversión de la prediabetes al tercer año desde el comienzo del estudio, tanto total como estratificada en función del tipo de prediabetes diagnosticada y el grado de adherencia a la dieta mediterránea. Este análisis permitió establecer el patrón de reversión. Además, se comparó la incidencia de reversión con la de progresión a DM2 durante los tres primeros años de seguimiento.

Para la descripción de la población se obtuvo la distribución de las variables en función del porcentaje de reversión del estado prediabético.

Con el fin de identificar los factores que aumentaban o disminuían la probabilidad de revertir la prediabetes, se calculó el *Odds Ratio* (OR) de reversión para una serie de variables referentes a distintos hábitos de vida. El OR fue, por tanto, la medida de asociación utilizada en el presente estudio, al no poder utilizarse el Riesgo Relativo (RR) por no tratarse de un estudio longitudinal. Como se ha explicado previamente, se diferenciaron tres grupos de alimentos. Para el cálculo del OR de los alimentos incluidos en el patrón de dieta mediterránea se compararon las categorías que cumplían las recomendaciones de la dieta mediterránea frente a las que las incumplían (por defecto, en el caso de los alimentos de consumo frecuente y por exceso, en los de consumo mensual o escaso). Es decir, el OR de reversión de los alimentos de consumo frecuente en la dieta mediterránea se calculó comparando la probabilidad de que los casos de reversión estuviesen expuestos a un consumo habitual frente a un consumo esporádico, mientras que para el OR de los de consumo mensual se comparó la exposición a un consumo poco frecuente frente a varias veces a la semana. Por su parte, el cálculo del OR de los alimentos alejados de este patrón nutricional se realizó comparando el consumo habitual frente al esporádico y, en el caso de los hábitos de vida, el punto de referencia que se estableció en cada variable se detalla en la tabla del Anexo 2.

Adicionalmente se calculó el OR de reversión para la variable “tipo de prediabetes”, comparando la reversión del tipo de prediabetes en el que ambos parámetros están alterados (“tipo 3” en nuestro estudio) frente a la de los otros dos tipos, en los que sólo está alterada la HbA1c (“tipo 1”) o la GPA (“tipo 2”).

Para el cálculo de todos los *Odds Ratio* se tuvieron en cuenta como factores de confusión las variables “edad” y “sexo”. El análisis estadístico se realizó utilizando también el programa Stata®, mientras que las figuras utilizadas para presentar la tabla y los resultados extraídos de la base de datos se realizaron con la herramienta Excel (versión 1812) de Microsoft Office 365.

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

La Tabla 1 presenta las características de los individuos prediabéticos que fueron sujetos de estudio, así como el estatus de reversión a la tercera visita anual. Aunque el porcentaje de varones y mujeres que participaron en el estudio fue muy similar, siendo algo superior este último (49,5% frente a 50,5%), de los individuos que experimentaron reversión de la prediabetes, un 51,5% eran hombres frente al 48,5% de mujeres. En cuanto a la edad al inicio del seguimiento, el grupo de edad más frecuente fue el que abarcaba desde los 50 hasta los 64 años, de manera que más de la mitad de la población (el 50,8%) pertenecía a dicho grupo. Por el contrario, sólo el 15,7% tenía entre 30 y 49 años al comenzar el estudio. Sin embargo, a pesar de ser el grupo menos frecuente, reunió al 28,5% del total de casos de reversión, frente al 26,1% de los mayores de 65 años, grupo al que pertenecía el 33,4% del total de la población de estudio.

La mitad (el 50.9%) de la población de estudio tenía la GPA y la HbA1c alteradas en la etapa basal, pero este grupo sólo experimentó el 23% del total de casos de reversión, frente al 38% registrado en cada uno de los dos otros grupos. Es decir, el 77% de las reversiones de la prediabetes se produjeron en individuos que sólo tenían alterado un parámetro (HbA1c o GPA) en la etapa basal.

Respecto al tabaco, la distribución del total de la población de estudio coincide con la distribución tanto de los casos de reversión como de no reversión: el 61% de los prediabéticos era fumador o exfumador y este grupo registró el 60% de los casos de reversión y el 61,2% de los de no reversión.

No ocurre lo mismo con la actividad física: en esta variable la distribución de la población total difiere ligeramente de la distribución de los casos de reversión, pues, a pesar de que el grupo que cumple con los criterios de la OMS sobre actividad física supuso el 53,8% del total de prediabéticos, experimentó el 60,4% de los casos de vuelta a la normoglucemia (y el 52,4% de

los de no reversión). Algo similar ocurrió con la adherencia a la dieta mediterránea: el 26,2% de la población de estudio pertenecía al grupo de alto grado de adherencia, pero este mismo grupo registró el 31,5% de las reversiones y el 25% de las no reversiones.

Al referirnos a las variables obtenidas de medidas antropométricas comprobamos que el 43,8% de los prediabéticos eran obesos al iniciar el seguimiento, el 67,7% de ellos presentaba obesidad abdominal y el 67,5%, hipertensión. Estos tres grupos registraron el 36,4%, el 57,6% y el 57% de todos los casos de reversión, respectivamente. Proporcionalmente, el porcentaje observado en estos grupos del total de casos de no reversión fue mayor (45,3%, 69,9% y 69,7%, respectivamente).

Por último, en cuanto a las variables resultantes de determinaciones analíticas, se observaron los siguientes resultados: mientras que el 71,8% de los prediabéticos presentaba niveles normales de triglicéridos en la etapa basal, sólo un 39,8% no padecía hipercolesterolemia. La población se distribuyó de forma similar al segregarla en base a la reversión o no de la prediabetes: el 76,4% de los casos de reversión ocurrieron en el grupo sin hipertrigliceridemia (frente al 70,9% de no reversión) y el 40,0%, en el de sujetos sin hipercolesterolemia (39,7% de los casos de no reversión). De forma similar, el grupo con niveles bajos de HDL en plasma, que fue el más frecuente (77,2%), fue también el que registró el mayor porcentaje de casos de reversión (75,8%) y de no reversión (77,5%).

En todas las categorías de las variables estudiadas el número de individuos que no experimentaron reversión fue mayor que el de los que sí lo hicieron.

Patrón de reversión del estado prediabético

En términos globales, la incidencia de reversión de la prediabetes al tercer año de haber comenzado el estudio PREDAPS, resultó ser un 17,41% mientras que la incidencia de progresión de prediabetes a DM2 fue menor, un 13,50%.

La Figura 1 representa el porcentaje de reversión por tipo de prediabetes en función del grado de adherencia al patrón de dieta mediterránea. Se ha estratificado a la población según la clase de prediabetes diagnosticada, de acuerdo con los criterios de la ADA mencionados previamente en este estudio.

Aquellos sujetos con un alto grado de adherencia a la dieta mediterránea fueron los que revirtieron en mayor proporción, independientemente del tipo de prediabetes. Así, entre aquellos con alta adherencia a la dieta mediterránea y ambos parámetros alterados, un total del 8,2% tuvo reversión comparado con el 7,8% en aquellos con baja/media adherencia. En particular, las diferencias de reversión fueron más notables en aquellos individuos con un único parámetro alterado (GPA alterada y alta adherencia: 37% v. 28,9% en adherencia baja/media y HbA1c alterada y alta adherencia: 30.6% v. 22.1% en adherencia baja/media), además de ser tasas superiores, en cualquier caso, que las de los pacientes con ambos parámetros alterados.

Identificación de factores que aumentan o disminuyen la probabilidad de revertir la prediabetes

La **Figura 2** presenta los OR de reversión de la prediabetes calculados para distintas variables referentes a estilos de vida y determinaciones analíticas (en el gráfico, los valores del 1 al 7, en naranja), hábitos de consumo de alimentos incluidos en la dieta mediterránea (diferenciando entre los de consumo más habitual, del 8 al 15, en verde, y los de consumo poco frecuente, del 16 al 18, en amarillo) y, por último, hábitos de consumo de alimentos alejados del patrón nutricional de la dieta mediterránea (del 19 al 24, en azul). Además, se ha señalado, mediante un eje horizontal, el intervalo de confianza (IC₉₅) de cada OR.

La tabla del **Anexo 2** recoge los valores concretos de los OR calculados y los límites de sus intervalos de confianza, así como las veinticuatro variables independientes que corresponden a las medidas representadas en la **Figura 2**.

Observamos que únicamente encontramos la significación estadística para la adherencia a la dieta mediterránea alta frente a media/baja, actividad física de acuerdo con la OMS, presencia de obesidad abdominal, IMC de obesidad frente a normal/sobrepeso, grupo de edad de menores de 40 frente al de mayores de 64 y, en cuanto a alimentos concretos, consumo habitual de platos precocinados. El resto de predictores no alcanzaron la significación.

Tener un alto grado de adherencia a la dieta mediterránea se asoció con un 78% más de probabilidad de revertir a normoglucemia (95% IC: 1,20-2,60) y cumplir con las recomendaciones de la OMS sobre la actividad física, con un 47% más (95% IC: 1,03-2,10). Ser menor de 50 años también se relacionó con una mayor probabilidad de reversión de la prediabetes, en concreto con un 192% más que al tener más de 65 años (95% IC: 1,82-4,68).

Por el contrario, tanto la obesidad como la obesidad abdominal se asociaron con una menor probabilidad de reversión. De acuerdo con estos resultados, los prediabéticos obesos tenían un 62% (95% IC: 0,44-0,89) menos de probabilidad y aquellos que presentaban obesidad abdominal, un 58% menos (95% IC: 0,41-0,83). Un consumo frecuente de platos precocinados, tales como pizzas, se asoció, por su parte, con 39% menos de probabilidad de reversión (95% IC: 0,19-0,80).

En relación con el patrón de reversión, se calculó el OR de reversión para la variable “tipo de prediabetes”, que obtuvo un resultado estadísticamente significativo. Comparado con aquellos con ambos parámetros alterados en la etapa basal, los que tuvieron como alteración glucémica exclusivamente la HbA1c tuvieron un OR de reversión de 3,71 (95% IC: 2,39-5,77) y 4,87 (95% IC: 3,09-7,65) quienes tuvieron sólo la GPA alterada.

DISCUSIÓN

En este estudio se registraron 165 casos de reversión del estado prediabético de la etapa basal, del total de 948 individuos diagnosticados con prediabetes que conformaban la población de estudio. La incidencia que implica este resultado, 17,4%, es similar a la de otros estudios, como la reversión del 19% que se registró, tras diez años de seguimiento, en el grupo control de un estudio del “Diabetes Prevention Program” (DPP) (15). Asimismo, la progresión a DM2 observada en esta cohorte tras tres años de seguimiento concuerda con las estimaciones que tuvo en cuenta el estudio PREDAPS (6).

En cuanto a la descripción de la población de estudio y la identificación de predictores de reversión de la prediabetes, se asociaron tres factores con un aumento de las probabilidades de volver a normoglucemia: tener alterada únicamente la HbA1c o la GPA y no ambos parámetros, mantener un alto grado de adherencia a la dieta mediterránea y cumplir con las recomendaciones de la OMS sobre la práctica de ejercicio físico.

Aquellos con alteración glucémica de ambos parámetros, tanto la GPA como la HbA1c, fueron quienes tuvieron menor incidencia de reversión independientemente de su adherencia a la dieta mediterránea, es por ello que, en base a los resultados del presente estudio, el tipo de prediabetes podría ejercer un papel completamente independiente de los estilos de vida y comorbilidades sobre el pronóstico de la prediabetes.

Por su parte, destaca cómo el grado alto de adherencia a la dieta mediterránea (frente a otro medio/bajo) y el cumplimiento de las recomendaciones de actividad física de la OMS (frente a no hacerlo) demuestran ser predictores de reversión. Ambos factores están relacionados entre sí, puesto que la actividad física regular es un componente esencial de la dieta mediterránea (1, 11). Los grupos de prediabéticos expuestos a estos factores alcanzaron un porcentaje de reversión superior al porcentaje de la población de estudio que pertenecía a dichas categorías, respectivamente.

Con relación a los predictores asociados negativamente con la reversión, destacan tanto la obesidad (IMC superior a 30 kg/m²) como tener un perímetro abdominal superior a la normalidad, ambos factores modificables. Todo ello es coherente si tenemos en cuenta que la adiposidad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2, como ya hemos mencionado (1), y que la alteración de la tolerancia a la glucosa se asoció significativamente con una mayor frecuencia de obesidad en el estudio Di@bet.es (16). Además, la prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en la población de estudio fue mayor que en la población española (20), dado que ambos son unos de los factores más estrechamente asociados con la prediabetes y la diabetes.

La edad también se asoció negativamente a la probabilidad de reversión, teniendo en cuenta que la probabilidad de reversión del grupo más joven superó notablemente la de los individuos de mayor edad [OR=2,92 (95% IC: 1,82-4,68)]. Otros estudios han observado que la prevalencia de los trastornos de regulación de la glucosa y de DM2 aumenta de manera significativa con la edad (1, 17), lo que podría explicar la tendencia a la menor probabilidad de revertir a medida que aumenta la edad.

Al analizar individualmente la probabilidad de reversión asociada a los alimentos incluidos en la dieta mediterránea, observamos que el consumo de cada grupo de alimentos de acuerdo con las frecuencias recomendadas por este patrón nutricional se asoció con una mayor tendencia a la reversión de la prediabetes excepto en el consumo de patatas y lácteos. En ninguno de los casos pudimos, sin embargo, asegurar una significación estadística pero sí una tendencia. Esto se debió, probablemente, al pequeño tamaño de la muestra y previsiblemente se solucionaría incluyendo a más prediabéticos en el estudio. Este problema se plasmó especialmente en el estudio de la variable “aceite de oliva”, en la que las categorías de consumo poco frecuente

(menos de 3 veces a la semana) sólo incluyeron, en total, al 3,8% de la población de estudio. En el caso de la variable “lácteos”, la dieta mediterránea recomienda el consumo de lácteos con bajo contenido en grasa, pero esto no se especifica en el cuestionario basal de PREDAPS (6), por lo que el valor de $OR < 1$ pudo deberse a este motivo. Sólo en la variable “otros platos precocinados” [$OR = 0,39 (0,19-0,80)$] podemos confirmar que existe una asociación entre el mayor consumo de estos platos y un peor pronóstico de reversión.

Finalmente, en cuanto a los desórdenes metabólicos, el alto porcentaje de pacientes hipertensos, con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o niveles bajos de HDL concuerda con la asociación entre un mayor porcentaje de estas afecciones y los trastornos de regulación de la glucosa, como se observó en el estudio Di@bet.es (16).

Este estudio tiene fortalezas y limitaciones. La limitación fundamental ha sido el pequeño tamaño de la población de estudio, que condicionó la obtención de resultados estadísticamente significativos y provocó que, al dividir a la población en categorías, éstas incluyeran menos de 30 personas. Otra posible fuente de error han sido las discrepancias entre el cuestionario basal de PREDAPS (6) que ha constituido la fuente de datos de este estudio y las consideraciones sobre la dieta mediterránea del estudio de Pangiotakos et al. (11) que hemos utilizado para hacer el análisis estadístico. Por ejemplo, el cuestionario valora el consumo de toda la carne conjuntamente, exceptuando los embutidos, mientras que la dieta mediterránea diferencia entre carne roja y el resto, que puede consumirse con más frecuencia. También hay diferencias en el caso de los lácteos, como ya hemos comentado, y en los cereales, que la dieta mediterránea recomienda consumirlos integrales, pero el cuestionario no lo especifica. Además, en este estudio no se valoró el consumo de alcohol, del que la dieta mediterránea contempla un consumo reducido, ni las bebidas azucaradas, cuyo consumo frecuente está asociado al riesgo de DM2 (1). Por último, tampoco hemos tenido en cuenta los factores de riesgo de DM2 sociológicos, tales como la depresión, el nivel socioeconómico y el aislamiento social (13), ni los antecedentes familiares de DM2.

La principal fortaleza de este trabajo ha sido la población de estudio, representativa de la población española gracias a su proceso de selección, por todo el país, en centros de Atención Primaria de Salud del Sistema Nacional de Salud, de cobertura universal. Otra fortaleza del estudio es que la información sobre las variables se recogió de manera estandarizada mediante el protocolo de la etapa basal.

CONCLUSIONES

El presente estudio permite afirmar que un alto grado de adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un mejor pronóstico de reversión de los estados prediabéticos, si bien dicho pronóstico viene condicionado por el tipo de prediabetes diagnosticada. Asimismo, tanto la reducción del IMC y del perímetro abdominal como la práctica de actividad física como elemento fundamental para el seguimiento de la dieta mediterránea se relacionan también con una mayor prevalencia de reversión de la prediabetes.

Por tanto, los cambios en los hábitos de vida demuestran ser eficaces en la prevención de la DM2, aumentando las probabilidades de revertir a normoglucemia la prediabetes, que es un estado de alto riesgo para el desarrollo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Han N, Kirigia J, Claude J, Ogurstova K, Guariguata L, Rathmann W, et al. Diabetes Atlas de la FID [Internet]. Vol. 8, Federación Internacional de Diabetes. 2017. 150 p. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Enfermedades no transmisibles [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año [Internet]. [cited 2019 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/ten-threats-to-global-health-in-2019>
4. Mata Cases M. Coste actual de la diabetes mellitus en España : el estudio eCostesDM2. Supl Extraordin Diabetes Práctica. 2013;6:29–32.
5. Juan Martinez Candela. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus. 2015;3. Available from: <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P3.pdf>
6. Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S. Estudio de cohortes en atención primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS). Fundamentos y metodología. 2015;(1):407–18.
7. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. Lancet [Internet]. 2012;379(9833):2279–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9)
8. Valdés S, Delgado E. Diabetología Seminarios de diabetes del paciente diabético. 2008;24(6):453–63.
9. Ruiz-gutie V, Romaguera D, Marti MA. Original Research Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. 2017;
10. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(25):e34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800389>
11. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006;16(8):559–68.

12. Díez J, Carrilo L. ¿Cuál es la dieta más adecuada en la persona con diabetes mellitus tipo 2? Guía Actual en diabetes. 2015;41.
13. Serrano Martín R. ¿Cuáles son los criterios de prediabetes? Red Grup Estud la Diabetes. 2015;
14. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guía de la alimentación Saludable. Senc. 2007;

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Distribución de las características basales entre aquellos que tuvieron reversión a la normalidad comparado con aquellos que no reversionaron

Características	No Reversión N=783		Reversión N=165		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sexo						
Varón	384	49.0%	85	51.5%	469	49.5%
Mujer	399	51.0%	80	48.5%	479	50.5%
Edad						
30	102	13.0%	47	28.5%	149	15.7%
50	407	52.0%	75	45.5%	482	50.8%
65	274	35.0%	43	26.1%	317	33.4%
Tipo de prediabetes						
HbA1c alterada	198	25.3%	64	38.8%	262	27.6%
GPA alterada	140	17.9%	63	38.2%	203	21.4%
Ambos parámetros	445	56.8%	38	23.0%	483	50.9%
Tabaco						
Fumador/exfumador	479	61.2%	99	60.0%	578	61.0%
No (ex)fumador	304	38.8%	66	40.0%	370	39.0%
Actividad física (OMS)						
No	372	47.6%	65	39.6%	437	46.2%
Sí	410	52.4%	99	60.4%	509	53.8%
Grado de adherencia a la dieta mediterránea						
Bajo/medio	587	75.0%	113	68.5%	700	73.8%
Alto	196	25.0%	52	31.5%	248	26.2%
IMC						
Normal/sobrepeso	428	54.7%	105	63.6%	533	56.2%
Obesidad	355	45.3%	60	36.4%	415	43.8%
Obesidad abdominal						
No	236	30.1%	70	42.4%	306	32.3%
Sí	547	69.9%	95	57.6%	642	67.7%
HTA						
No	237	30.3%	71	43.0%	308	32.5%
Sí	546	69.7%	94	57.0%	640	67.5%
Triglicéridos						
Normal	555	70.9%	126	76.4%	681	71.8%
Elevados	228	29.1%	39	23.6%	267	28.2%
Colesterol						
Normal	311	39.7%	66	40.0%	377	39.8%
Hipercolesterolemia	472	60.3%	99	60.0%	571	60.2%
HDL						
Bajo	607	77.5%	125	75.8%	732	77.2%
Elevado	176	22.5%	40	24.2%	216	22.8%

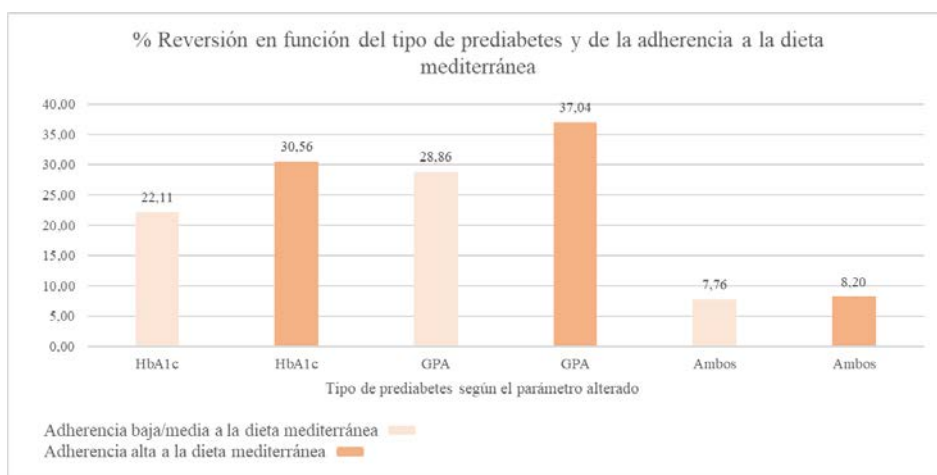


Figura 1. Frecuencia de reversión de la prediabetes en la población de estudio en función de las variables descritas (grado de adherencia a la dieta mediterránea y tipo de prediabetes).

OR DE REVERSIÓN DE LA PREDIABETES DE DISTINTAS VARIABLES INDEPENDIENTES

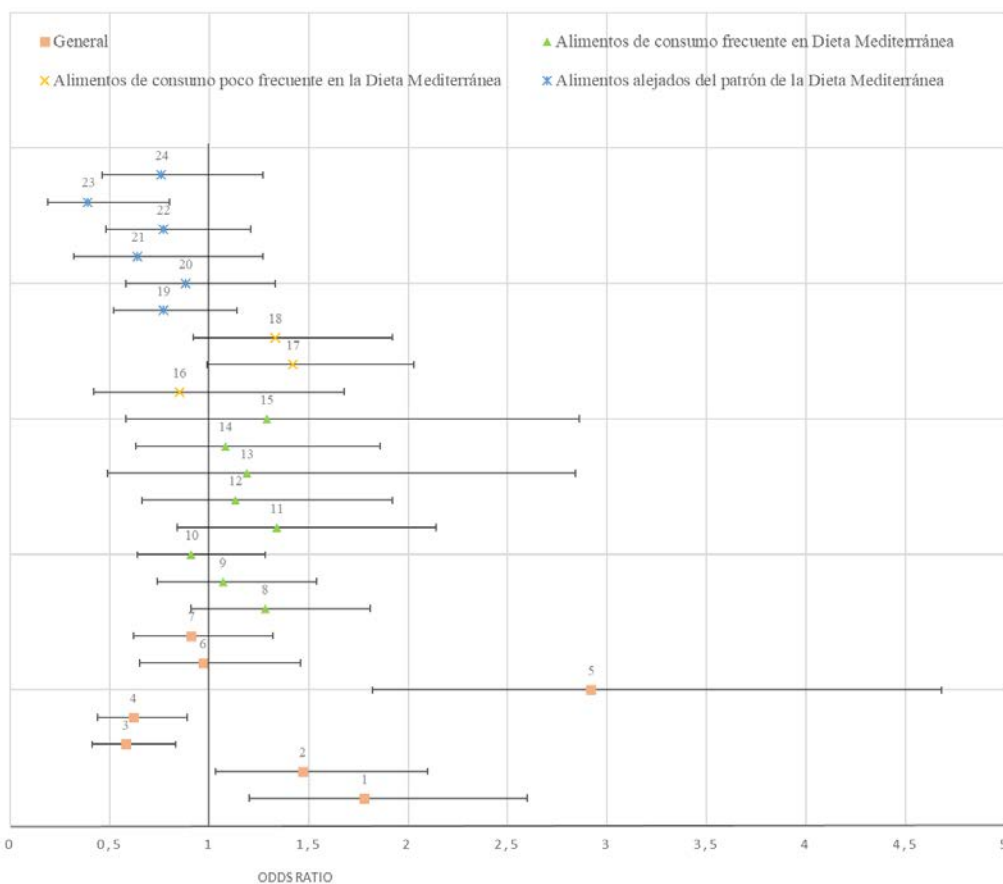


Figura 2. Odds ratio (OR) de reversión de la prediabetes calculado para distintas variables independientes, agrupadas en cuatro series.

ANEXOS

Anexo 1: variables del estudio, agrupadas en función de la información recogida:

1. Variables que recogían datos biográficos: **edad** (definida previamente) y **sexo**.
2. Variables referentes a estilos de vida:
 - 2.1. **Tabaco**, con dos categorías: “fumador o exfumador” y “no fumador ni exfumador”.
 - 2.2. **Actividad física (OMS)**: cumplimiento o no de las recomendaciones de este organismo en cuanto a ejercicio físico (“sí”/“no”).
 - 2.3. **Grado de adherencia a la dieta mediterránea**: “bajo o medio” frente a “alto”.
 - 2.4. **Frecuencia de consumo de distintos alimentos**: para cada grupo de alimentos incluido en el cuestionario basal de PREDAPS (exceptuando las conservas y los frutos secos) se crearon sendas variables de tres y de dos categorías, reduciendo las cinco categorías iniciales. En el caso de que la variable tuviese valor desconocido (NS/NC), se añadía una nueva categoría. Las tres categorías designadas en función de la frecuencia de consumo fueron: “1” (\geq tres veces a la semana), “2” (una o dos veces a la semana) y “3” ($<$ una vez a la semana). Las variables de dos categorías se crearon agrupando la categoría 2 con una de las otras dos. El Anexo 2 detalla los grupos de alimentos estudiados.
3. Variables que reflejaban los resultados del examen físico o de las determinaciones analíticas. Todas ellas son dicotómicas, excepto el tipo de prediabetes:
 - 3.1. **Tipo de prediabetes**, definida en el apartado de materiales y métodos.
 - 3.2. **Índice de Masa Corporal (IMC)**. En este estudio abarca dos categorías: “normalidad y sobrepeso”, si el IMC toma valores inferiores a 30 kg/m^2 , y “obesidad” si su valor es superior o igual a 30 kg/m^2 . Se optó por esta opción en lugar de definir tres categorías (IMC normal, sobrepeso y obesidad) debido al reducido número de los sujetos del estudio con un IMC normal en la etapa basal ($n=119/948$, 12'55%).
 - 3.3. **Obesidad abdominal**, definida a partir de la medida de la circunferencia de la cintura: se consideró que presentaban esta condición al comienzo del estudio (“sí”) los varones en los que el valor fue igual o superior a 102 cm y las mujeres en las que igualó o superó los 88 cm.
 - 3.4. **Hipertensión Arterial (HTA)**: en la etapa basal, el sujeto de estudio padecía HTA (“sí”) si sus medidas de presión arterial sistólica y diastólica (PAS/PAD) eran iguales o superiores a 140/90 mmHg, respectivamente.

- 3.5. **Triglicéridos:** las dos categorías de esta variable corresponden a la presencia (“elevados”) o no (“normal”) de hipertrigliceridemia, diagnosticada cuando los triglicéridos en sangre alcanzaron una concentración igual o superior a 150 mg/dL.
- 3.6. **Colesterol:** clasificada en los individuos que padecían “hipercolesterolemia” si el nivel de colesterol total igualaba o superaba los 200 mg/dL de plasma) y los que no (“normal”).
- 3.7. **Lipoproteínas de alta densidad (HDL):** se consideraban elevadas (“elevado” frente a “bajo”) si su concentración en plasma era igual o superior a 40 mg/dL en varones y a 50 mg/dL en mujeres.
4. **Reversión de la prediabetes:** sí (“1”) / no (“0”).
5. **Progresión hacia DM2:** sí (“1”) / no (“0”).

Anexo 2: ORs asociados a la reversión de diabetes

	VARIABLES	OR REVERSIÓN	IC ₉₅ lím inf.	IC ₉₅ lím sup.
1	Adherencia dieta med. alta vs media/baja	1,78	1,20	2,60
2	Actividad física (OMS) (sí vs no)	1,47	1,03	2,10
3	Obesidad abdominal (sí vs no)	0,58	0,41	0,83
4	IMC obesidad vs normal/sobrepeso	0,62	0,44	0,89
5	Edad 30-49 vs >65	2,92	1,82	4,68
6	HDL (elevado vs bajo)	0,97	0,65	1,46
7	Tabaco (fumador/exfumador vs no (ex)fum.)	0,91	0,62	1,32
8	Pescado	1,28	0,91	1,81
9	Legumbres	1,07	0,74	1,54
10	Patatas	0,91	0,64	1,28
11	Verduras	1,34	0,84	2,14
12	Fruta	1,13	0,66	1,92
13	Aceite de oliva	1,19	0,49	2,84
14	Arroz	1,08	0,63	1,86
15	Pan	1,29	0,58	2,86
16	Leche, queso, yogur	0,85	0,42	1,68
17	Carne	1,42	0,99	2,03
18	Embutidos	1,33	0,92	1,92
19	Dulces	0,77	0,52	1,14
20	Otros aceites	0,88	0,58	1,33
21	Grasas animales	0,64	0,32	1,27
22	Frituras precocinadas/congeladas	0,77	0,48	1,21
23	Otros platos precocinados (pizzas, ...)	0,39	0,19	0,80
24	Aperitivos de bolsa ("chips", "chetos", ...)	0,76	0,46	1,27