



Universitat de Lleida

## Malaltia arterial subclínica en població prediabètica en l'estudi de cohorts prospectiu de Mollerussa

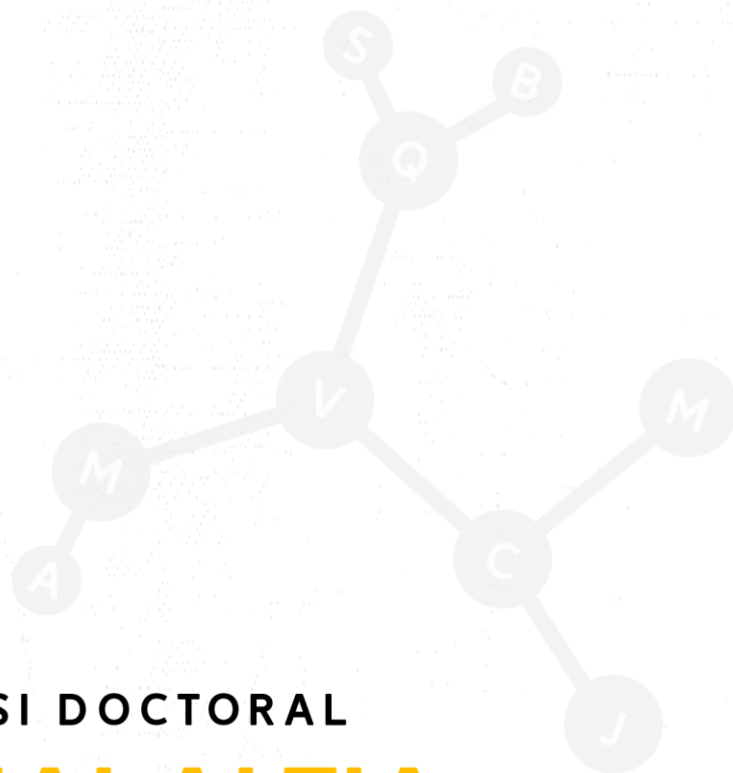
María Belén Vilanova Fillat

<http://hdl.handle.net/10803/673103>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

**MALALTIA  
ARTERIAL  
SUBCLÍNICA**  
EN POBLACIÓ  
PREDIABÈTICA  
EN L'ESTUDI DE COHORTS  
PROSPECTIU DE MOLLERUSSA

**AUTORA:**

MARÍA BELÉN VILANOVA FILLAT

**DIRECTORS:**

DR. DÍDAC MAURICIO PUENTE

DR. JOSEP FRANCH NADAL

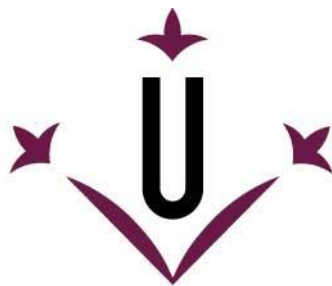
Memòria presentada per optar al grau de  
Doctor per la Universitat de Lleida  
Programa de Doctorat en Salut



Universitat  
de Lleida

UNIVERSITAT DE LLEIDA  
**2021**





**Universitat de Lleida**

**TESI DOCTORAL**

**Malaltia arterial subclínica en població  
prediabètica en l'estudi de cohorts prospectiu de  
Mollerussa**

María Belén Vilanova Fillat

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat de Lleida

Programa de Doctorat en Salut

Director/a

Dr. Dídac Mauricio Puente

Dr. Josep Franch Nadal

Tutor/a

Dr. Joan Verdaguer Autonell

2021



Als meus pares i la meva germana, per guardar-me lloc.

Al Marc, per deixar-me espai.

Als meus fills, per posar-me en òrbita.

"Hi ha vegades en què el destí és com una tempesta de sorra molt petita que no para de canviar de direcció. Tu intentes evitar-la, però la tempesta et segueix. Tornes a canviar de direcció, però la tempesta fa el mateix que tu. Això es repeteix una vegada i una altra, com si fos una ominosa dansa amb la mort just abans de l'alba. I això és així perquè aquesta tempesta no és una cosa que hagi vingut de lluny i que no tingui cap relació amb tu. La tempesta ets tu. Alguna cosa que hi ha dins teu. Per tant, l'únic que pots fer és admetre-ho, entrar-hi de ple, tancar els ulls i tapar-te les orelles perquè no t'hi entri sorra, i avançar pas a pas fins a sortir-ne. Dins la tempesta no hi ha ni sol, ni lluna, ni direcció i, a vegades, ni tan sols existeix el temps tal com l'entenem. L'únic que hi ha és una sorra blanca i fina, com d'ossos polvoritzats que omple el cel. T'has d'imaginar una tempesta de sorra així. I no cal dir que te'n sortiràs. Deixaràs enrere aquesta violenta tempesta simbòlica i metafísica. I quan la tempesta s'acabi, no sabràs com te n'has sortit ni com hi has pogut sobreviure. Ni tan sols sabràs del cert si s'ha acabat. Però una cosa és segura: quan en surtis no seràs el mateix que hi va entrar. Aquest és el sentit de la tempesta de la sorra."

"Kafka a la platja" de Haruki Murakami

## **Agraïments**

Als meus directors, Dídac Mauricio i Josep Franch. Per haver-me donat l'oportunitat de fer recerca, pels seus consells i recomanacions. Al Dídac, per la seva capacitat de lideratge, per ser exigent i rigorós, i per la paciència. Al Josep, pel seu esforç i pel temps dedicat, per ser un referent de la medicina de família i pel seu sentit de l'humor. A tots dos els he d'agrair que aquest treball vegi la llum, m'han ensenyat que per ètica tota recerca s'ha de publicar.

Als meus tutors de tesi, l'Elvira Fernández, el Francesc Purroy i el Joan Verdaguer, per haver acceptat amb els ulls tancats la seva tasca, pel seu recolzament i la seva generositat.

A la Mireia Falguera, per haver-me animat a involucrar-me en aquest projecte, per la seva empena, suport i energia positiva. A la Neus Miró, per haver sumat esforços en la recollida de dades, pels seus ànims i la seva amistat. A l'Esther Rubinat, la Cristina Cebrian i la Virtú Maria, per tota la feina feta i les tardes compartides al CAP de Mollerussa.

Al Josep Ramon Marsal, per tot l'acompanyament en el treball estadístic, així com a tots els investigadors i investigadores que han participat en els articles.

Al Manel Pena i a tots els tutors i tutores que em van acompanyar durant la residència; recordo aquella època amb molta alegria gràcies a ells. Aquest projecte va començar llavors.

A tots i cadascun dels meus companys i companyes del CAP Igualada Nord, per fer un equip amb qui és molt agradable treballar i per haver-me animat a aconseguir aquesta fita. A l'Elisabeth Urbano, pel seu suport bibliogràfic.

A tots els pacients que han participat en l'estudi, pel seu temps i col·laboració. Sense ells aquest treball no hauria estat possible i no tindria sentit.

Als meus amics, pel seu suport i per les bones estones. A la Sílvia Orgué, per la seva motivació i ajuda en la fase final d'aquesta tesi. A l'Anna Gorgojo, per la seva creativitat.

A la meva família. En especial, als meus padrins, José i María, pel seu exemple de vida. Als meus pares, Sara i Alfredo, per tots els valors que m'han transmès, pel seu amor. A la meva germana petita Cristina, per ser tan gran i autèntica. Al Marc, pel seu recolzament incondicional, per la seva fortalesa i serenitat. Al Quim i al Valentí, per haver arribat.

A tots vosaltres, moltes gràcies.



## Índex

Llistat d'abreviatures.....	6
Llistat de figures.....	8
Llistat de taules.....	9
Resum.....	10
Presentació.....	13
1. Introducció.....	15
1.1. Diabetis mellitus tipus 2.....	15
1.1.1. Etiopatogènia de la diabetis mellitus tipus 2.....	16
1.1.2. Factors de risc i aspectes epidemiològics de la diabetis mellitus tipus 2.....	19
1.2. Prediabetis.....	20
1.2.1. Definició de la prediabetis i evolució històrica dels criteris diagnòstics.....	20
1.2.2. Aspectes fisiopatològics i història natural de la prediabetis, com a fase prèvia de la diabetis mellitus tipus 2.....	24
1.2.3. Epidemiologia de la prediabetis. Estat de la prediabetis en la nostra regió mediterrània.....	25
1.2.4. Prediabetis com a factor de risc per desenvolupar diabetis mellitus tipus 2 i com a factor de risc cardiovascular.....	26
1.3. Malaltia cardiovascular.....	29
1.3.1. Aterosclerosi.....	29
1.3.1.1. Concepte, patogènesi i factors de risc de l'aterosclerosi.....	29
1.3.1.2. Avaluació ecogràfica de l'aterosclerosi carotídia.....	31
1.3.2. Malaltia arterial subclínica i prediabetis.....	33
2. Justificació.....	35
3. Hipòtesis.....	36
4. Objectius.....	37
4.1. Objectiu primari.....	37
4.2. Objectius secundaris.....	37
5. Metodologia.....	38
5.1. Descripció de la Cohort Prospectiva de Mollerussa.....	38
5.1.1. Població d'estudi.....	38
5.1.2. Reclutament.....	39
5.1.1. Criteris d'inclusió i d'exclusió.....	39



5.2.	Recollida de dades .....	42
5.3.	Aspectes ètics .....	43
5.4.	Anàlisi estadística.....	43
6.	Resultats .....	45
6.1.	Descripció, característiques demogràfiques i clíniques de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa .....	45
6.2.	Taxa de dades perdudes de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa .....	47
6.3.	Perfil cardiometabòlic dels subjectes amb prediabetis.....	48
6.4.	Prevalença de malaltia arterial subclínica i càrrega ateroscleròtica carotídia en els subjectes amb prediabetis .....	49
6.5.	Factors associats a la malaltia arterial subclínica carotídia.....	50
6.5.1.	Factors associats al gruix íntima-mitja .....	50
6.5.2.	Factors associats a la placa carotídia.....	51
7.	Discussió .....	52
7.1.	Característiques demogràfiques i clíniques de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.....	52
7.2.	Perfil cardiometabòlic dels subjectes amb prediabetis.....	53
7.3.	Prevalença de malaltia arterial subclínica i càrrega ateroscleròtica en els subjectes amb prediabetis .....	54
7.4.	Factors associats al gruix íntima-mitja i a la placa carotídia .....	57
7.5.	Fortaleses i limitacions.....	60
8.	Conclusions.....	62
9.	Rellevància Clínica i línies de futur.....	63
10.	Publicacions .....	64
	Article 1.....	64
	Article 2.....	74
11.	Bibliografia.....	86
12.	Annexos.....	100
	Annex 1. Beca d'Ajuts a la Recerca en Assistència Primària de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.....	100
	Annex 2. Consentiment informat .....	101
	Annex 3. Informe del Comitè Ètic de l'Institut d'Investigació Clínica en Atenció Primària Jordi Gol.....	102



## Llistat d'abreviatures

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ACC	Artèria caròtida comuna
ACI	Artèria caròtida interna
AVC	Accident vascular cerebral
CI	Cardiopatia isquèmica
CIM-10	Classificació Internacional de Malalties versió 10
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CV	Cardiovascular
DE	Desviació estàndard
DM2	Diabetis mellitus tipus 2
eCAP	Estació Clínica Electrònica d'Atenció Primària
FFQ	<i>Semiquantitative food frequency questionnaire</i>
FGe	Estimació del filtrat glomerular
FRCV	Factor de risc cardiovascular
GB	Glucèmia basal
GBA	Glucèmia basal alterada
GIM	Gruix íntima-mitja
GLP-1	Pèptid similar al glucagó tipus 1
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HDL	Lipoproteïnes d'alta densitat
HTA	Hipertensió arterial
IC	Interval de confiança
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDIAP	Institut d'Investigació en Atenció Primària
IMC	Índex de massa corporal
INE	Institut Nacional d'Estadística
IRB	Institut de Recerca Biomèdica
ITG	Intolerància a la glucosa
LDL	Lipoproteïnes de baixa densitat



MAP	Malaltia arterial perifèrica
NDDG	<i>National Diabetes Data Group</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	<i>Odds ratio</i>
RM	Ressonància magnètica
TA	Tensió arterial
TAC	Tomografia axial computada
TG	Triglicèrids
TTOG	Test de tolerància oral a la glucosa
UBE	Unitats de beguda estàndard
UDETMA	Unitat de Prevenció i Tractament de Malalties Aterotrombòtiques



## **Llistat de figures**

Figura 1. Tall longitudinal de l'ACC i la bifurcació carotídia.....	31
Figura 2. Esquema de l'arbre arterial carotídi, amb la mesura del GIM i de la placa segons el Consens de Mannheim. ....	32
Figura 3. Situació geogràfica de la comarca del Pla d'Urgell. ....	38
Figura 4. Diagrama de flux de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.....	40





## **Llistat de taules**

Taula 1. Criteris de prediabetis segons l'ADA 2010. ....	21
Taula 2. Evolució dels criteris diagnòstics de prediabetis. ....	23
Taula 3. Criteris de cribratge de prediabetis i DM2 en adults asimptomàtics. ....	27
Taula 4. Resum dels criteris d'inclusió i d'exclusió. ....	41
Taula 5. Edat i sexe dels individus allistats i dels seleccionats en la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa. ....	45
Taula 6. Característiques demogràfiques i clíniques de la població retinguda en la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa. ....	46
Taula 7. Resum dels valors perduts de les variables registrades de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa. ....	47
Taula 8. Característiques demogràfiques i clíniques dels subjectes inclosos en l'estudi de malaltia arterial subclínica de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa. ....	48
Taula 9. GIM carotidi i càrrega ateroscleròtica en els subjectes amb prediabetis i normoglicèmia. ....	49
Taula 10. Anàlisi de regressió lineal pels factors associats al GIM carotidi. ....	50
Taula 11. Anàlisi de regressió logística pels factors associats a la placa carotídia. ....	51



## Resum

**Objectius:** Els objectius de l'estudi van ser determinar la prevalença de malaltia arterial subclínica mesurada per ecografia en el territori carotídi d'individus amb prediabetis sense antecedents previs de malaltia cardiovascular (CV) d'una regió mediterrània no urbana i comparar-la amb la de subjectes amb normoglicèmia; avaluar el perfil cardiometabòlic dels individus amb prediabetis i comparar-lo amb el dels individus amb normoglicèmia; determinar els factors associats a la malaltia ateroscleròtica carotídia subclínica.

**Metodologia:** L'Estudi Mollerussa és un estudi de cohorts prospectiu de subjectes de 25 anys o més seleccionats de forma aleatòria de la població general. Es va definir la prediabetis com el fet de tenir una glucèmia basal (GB) entre 100 mg/dL i <126 mg/dL i/o un valor d'hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7% i <6,5%. La malaltia arterial subclínica es va valorar per ecografia carotídia mesurant el gruix íntima-mitja (GIM), la presència/absència de placa i el nombre de plaques. També es van investigar altres factors associats a l'aterosclerosi subclínica.

**Resultats:** Es van incloure 550 subjectes [58,4% dones; edat mitjana 50,1 anys; índex de massa corporal (IMC) 26,1 Kg/m<sup>2</sup>]. 224 subjectes (40,7%) tenien prediabetis. La mitjana de GIM i la prevalença de placa carotídia van ser significativament superiors en el grup amb prediabetis que en el de normoglicèmia (0,72 vs. 0,67;  $p<0,001$  i 37,9% vs. 19,6%;  $p<0,001$ , respectivament), i també va ser així amb la proporció de subjectes amb una o múltiples plaques (19,6% i 18,3% vs. 10,1% i 9,5%, respectivament;  $p<0,001$ ). Els individus amb prediabetis eren d'edat més avançada ( $p<0,001$ ) i amb un pitjor perfil cardiometabòlic pel que fa a l'IMC ( $p<0,001$ ) i al perímetre cintura ( $p<0,001$ ), a la dislipèmia i a la hipertensió arterial (HTA) ( $p=0,002$ ) i a l'exposició al tabac i a la funció renal ( $p<0,001$ ). A més a més, el recompte de leucòcits també va ser més elevat en el grup amb prediabetis ( $p=0,033$ ). L'edat i el sexe masculí ( $p<0,001$ ) i la tensió arterial (TA) sistòlica ( $p=0,007$ ) es van correlacionar positivament amb el GIM. D'altra banda, la prediabetis i el colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) es van associar a la presència de placa [*Odds ratio* (OR)=1,64; interval de confiança (IC) 95%= 1,04-2,58;  $p=0,034$  i OR=1,01; IC 95%=1,00-1,02;  $p=0,013$ , respectivament] juntament amb l'edat ( $p<0,001$ ) i el sexe masculí ( $p=0,026$ ) i l'exposició al tabac i el recompte de leucòcits ( $p=0,036$  i  $p=0,022$ , respectivament).

**Conclusions:** Les persones amb prediabetis tenen un GIM carotídi més elevat, més prevalença de placa carotídia, i més nombre de plaques en comparació amb els individus amb normoglicèmia. La prediabetis és un factor que s'ha associat a la presència de placa carotídia. En canvi, no ha mostrat associació amb el GIM, com sí que ho han fet el sexe masculí, l'edat i la TA sistòlica. El sexe masculí, l'edat, l'exposició al tabac, el colesterol LDL i el recompte de leucòcits s'han associat també a la presència de placa carotídia subclínica. Les persones amb prediabetis tenen un perfil cardiometabòlic més desfavorable que les que estan en situació de normoglicèmia, això és, són d'edat més avançada, tenen un grau d'adipositat més elevat, més prevalença de dislipèmia i d'HTA, més exposició al tabac i una funció renal més deteriorada.



## Resumen

**Objetivos:** Los objetivos del estudio fueron determinar la prevalencia de enfermedad arterial subclínica medida por ecografía en el territorio carotídeo de individuos con prediabetes sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular (CV) de una región mediterránea no urbana y compararla con la de individuos con normoglucemia; evaluar el perfil cardiometabólico de los sujetos con prediabetes y compararlo con el de los individuos con normoglucemia; determinar los factores asociados a la enfermedad aterosclerótica carotídea subclínica.

**Metodología:** El Estudio Mollerussa es un estudio de cohortes prospectivo de sujetos de 25 años o más seleccionados de forma aleatoria de la población general. La prediabetes se definió como tener una glucemia basal (GB) entre 100 mg/dL y <126 mg/dL y/o un valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7% y <6,5%. La enfermedad arterial subclínica se valoró por ecografía carotídea midiendo el grosor íntima-media (GIM), la presencia/absencia de placa y el número de placas. También se investigaron otros factores asociados a la aterosclerosis subclínica.

**Resultados:** Se incluyeron 550 sujetos [58,4% mujeres; edad media 50,1 años; índice de masa corporal (IMC) 26,1 Kg/m<sup>2</sup>]. 224 sujetos (40,7%) tenían prediabetes. La media de GIM y la prevalencia de placa carotídea fueron significativamente superiores en el grupo con prediabetes que en el de normoglucemia (0,72 vs. 0,67;  $p < 0,001$  y 37,9% vs. 19,6%;  $p < 0,001$ , respectivamente), y también fue así con la proporción de sujetos con una o múltiples placas (19,6% y 18,3% vs. 10,1% y 9,5%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Los individuos con prediabetes eran de edad más avanzada ( $p < 0,001$ ) y con un peor perfil cardiometabólico respecto al IMC ( $p < 0,001$ ) y al perímetro cintura ( $p < 0,001$ ), a la dislipemia y a la hipertensión arterial (HTA) ( $p = 0,002$ ) y a la exposición al tabaco y a la función renal ( $p < 0,001$ ). Además, el recuento de leucocitos también fue más elevado en el grupo de prediabetes ( $p = 0,033$ ). La edad y el sexo masculino ( $p < 0,001$ ) y la tensión arterial (TA) sistólica ( $p = 0,007$ ) se correlacionaron positivamente con el GIM. Por otra parte, la prediabetes y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asociaron a la presencia de placa [*Odds ratio* (OR)=1,64; intervalo de confianza (IC) 95%= 1,04-2,58;  $p = 0,034$  y OR=1,01; IC 95%=1,00-1,02;  $p = 0,013$ , respectivamente] junto con la edad ( $p < 0,001$ ) y el sexo masculino ( $p = 0,026$ ) y la exposición al tabaco y el recuento de leucocitos ( $p = 0,036$  i  $p = 0,022$ , respectivamente).

**Conclusiones:** Los individuos con prediabetes tienen un GIM carotídeo más elevado, más prevalencia de placa carotídea y más número de placas en comparación con los individuos con normoglucemia. La prediabetes es un factor asociado a la presencia de placa carotídea. En cambio, no es un factor asociado al GIM, como lo son el sexo masculino, la edad y la TA sistólica. El sexo masculino, la edad, la exposición al tabaco, el colesterol LDL y el recuento de leucocitos se han asociado también con la presencia de placa carotídea subclínica. Los individuos con prediabetes tienen un perfil cardiometabólico más desfavorable que los individuos con normoglucemia, es decir, son de edad más avanzada, tienen un grado de adiposidad más elevado, más prevalencia de dislipemia y de HTA, más exposición al tabaco y una función renal más deteriorada.



## Abstract

**Objectives:** The aims of the study were to compare the prevalence of subclinical atherosclerosis as measured by carotid ultrasonography in a cohort of subjects from a non-urban Mediterranean population with prediabetes without prior cardiovascular (CV) disease vs. subjects with normal glucose tolerance; to evaluate the cardiometabolic profile of prediabetic subjects in comparison with normoglycemic subjects; to determine associated factors with subclinical carotid atherosclerosis.

**Methods:** The Mollerussa Cohort Study was a prospective, observational study conducted in subjects aged 25 years or more randomly selected from the general population who had prediabetes, defined as fasting plasma glucose (GB) between 100 mg/dL and <126 mg/dL and/or glycated haemoglobin (HbA1c) between 5.7% and <6.5%. The burden of atherosclerosis was assessed through carotid ultrasonography to measure carotid intima-media thickness (GIM), the presence/absence of carotid plaques, and the plaque number. We also investigated clinical factors associated with the presence of subclinical atherosclerosis.

**Results:** Among 550 subjects included [58.4% women, mean age 50.1 years, mean body mass index (IMC) of 26.1 Kg/m<sup>2</sup>], there were 224 (40.7%) subjects with prediabetes. The mean GIM was significantly higher in the prediabetes group compared to the normal glucose tolerance group (0.72 vs. 0.67,  $p < 0.001$ ). The prevalence of carotid plaque was higher in the prediabetic group than in the normal glucose tolerance group (37.9% vs. 19.6%;  $p < 0.001$ ), as it was the proportion of subjects with one or multiple plaques (19.6% and 18.3% vs. 10.1% and 9.5%, respectively;  $p < 0.001$ ). Prediabetic subjects were older ( $p < 0.001$ ) and also had a worse cardiometabolic profile concerning IMC ( $p < 0.001$ ) and waist circumference ( $p < 0.001$ ), dyslipidemia and hypertension (HTA) ( $p = 0.002$ ) and tobacco exposure and glomerular filtration ( $p < 0.001$ ). Moreover, leukocyte count was also higher in the prediabetic group ( $p = 0.033$ ). Older age and male gender ( $p < 0.001$ ) and increased systolic blood pressure (TA) ( $p = 0.007$ ) were positively correlated with GIM. In the other hand, prediabetes and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were associated with the presence of carotid plaque [Odds ratio (OR)=1.64; 95% confidence interval (IC)= 1.04-2.58;  $p = 0.034$  and OR=1.01; 95% IC=1.00-1.02;  $p = 0.013$ , respectively) together with age ( $p < 0.001$ ) and male gender ( $p = 0.026$ ) and tobacco exposure and the leukocyte count ( $p = 0.036$  and  $p = 0.022$ , respectively).

**Conclusions:** Prediabetic subjects have and increased carotid GIM, more prevalence of carotid plaque and plaque number than normoglycemic subjects. Prediabetes is associated with the presence of carotid plaque. In contrast, it is not associated with GIM, as are male gender, age and systolic TA. Male gender, older age, tobacco exposure, LDL cholesterol and leukocyte count are also associated with the presence of subclinical carotid plaque. Prediabetic subjects have a worse cardiometabolic profile compared to normoglycemic subjects, this means older age, high adiposity, more prevalence of dyslipidemia and HTA, higher tobacco exposure and worse glomerular filtration.



## Presentació

Aquesta Tesi Doctoral està organitzada segons la normativa del Programa de Doctorat de la Universitat de Lleida per a la presentació de Tesis Doctorals en format clàssic.

Per a la realització d'aquesta Tesi Doctoral s'ha utilitzat la Cohort Prospectiva de Mollerussa, una mostra representativa d'adults sans del Pla d'Urgell. L'any 2010 la Dra. Mireia Falguera, el Dr. Dídac Mauricio, el Dr. Manel Pena i el Sr. Josep Ramon Marsal van concebre i dissenyar aquesta cohort amb l'objectiu d'avaluar la prevalença de prediabetis i diabetis oculta en l'àrea bàsica de salut del Pla d'Urgell. Un cop fet el disseny de l'estudi, van ampliar-ne els objectius i el grup de treball va convidar a unir-se al projecte a més participants, entre ells, jo mateixa. El resultat de tot plegat ha estat tenir una cohort d'individus que ha aportat informació rellevant pel que fa a la prediabetis i a la diabetis oculta, així com també a la malaltia arterial subclínica i al patró d'hàbits alimentaris d'aquesta població.

Aquest estudi ha estat finançat per la beca d'Ajuts a la Recerca en Assistència Primària de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Lleida (2010).

La present Tesi Doctoral es centra en la descripció de la cohort i en l'avaluació de la malaltia arterial subclínica en la població prediabètica. Els resultats obtinguts han aportat informació rellevant i d'interès per a la pràctica clínica diària. Aquests resultats han estat publicats en forma de dos articles en revistes internacionals d'impacte en els quals la doctoranda és la primera signant.

Article 1:

- **Títol:** Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study.

**Autors:** Vilanova MB, Falguera M, Marsal JR, Rubinat E, Alcubierre N, Catelblanco E, Granado-Casas M, Miró N, Molló A, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Mauricio D.

**Revista:** BMJ Open. 2017; 7(6): e015158.

**Factor d'impacte:** 2,496

Article 2:

- **Títol:** Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population.



**Autors:** Vilanova MB, Franch-Nadal J, Falguera M, Marsal JR, Canivell S, Rubinat E, Miró N, Molló A, Mata-Cases M, Gratacòs M, Castelblanco E, Mauricio D.

**Revista:** J Clin Med. 2020; 9(7): 2139.

**Factor d'impacte:** 3,303

Al mateix temps, la doctoranda és també coautora dels següents articles del grup de recerca publicats en revistes d'impacte internacional:

1. **Títol:** Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus.

**Autors:** Rubinat E, Marsal JR, Vidal T, Cebrian C, Falguera M, Vilanova MB, Betriu À, Fernández E, Franch J, Mauricio D.

**Revista:** J Cardiovasc Nurs. 2016; 31(2): E1-7.

2. **Títol:** Association of low oleic acid intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study.

**Autors:** Alcubierre N, Navarrete-Muñoz EM, Rubinat E, Falguera M, Valls J, Traveset A, Vilanova MB, Marsal JR, Hernandez M, Granado-Casas M, Martínez-Gonzalez D, Jurjo C, Franch-Nadal J, Vioque J, Mauricio D.

**Revista:** Nutr Metab (Lond). 2016; 13: 40.

3. **Títol:** Prevalence of pre-diabetes and undiagnosed diabetes in the Mollerussa prospective observational cohort study in a semi-rural area of Catalonia.

**Autors:** Falguera M, Vilanova MB, Alcubierre N, Granado-Casas M, Marsal JR, Miró N, Cebrian C, Molló À, Franch-Nadal J, Mata-Cases M, Castelblanco E, Mauricio D.

**Revista:** BMJ Open. 2020; 10(1): e033332.

4. **Títol:** Mediterranean Diet and Healthy Eating in Subjects with Prediabetes from the Mollerussa Prospective Observational Cohort Study.

**Autors:** Falguera M, Castelblanco E, Rojo-López MI, Vilanova MB, Real J, Alcubierre N, Miró N, Molló À, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Granado-Casas M, Mauricio D.

**Revista:** Nutrients. 2021; 13(1): 252.



## Introducció

### 1.1. Diabetis mellitus tipus 2

La diabetis mellitus és una malaltia crònica complexa amb un impacte social i de salut molt importants: té una elevada incidència i prevalença, afecta la salut de la població en termes de morbimortalitat i estat funcional, i està relacionada amb els factors metabòlics i el comportament de la població pel que fa als hàbits dietètics i a la pràctica d'exercici físic de forma regular, factors que són una peça clau en el tractament i bon control de la malaltia (1).

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), el nombre d'individus amb diabetis a nivell mundial es va incrementar de 108 milions el 1980 a 422 milions el 2014, i el creixement de casos ha estat més important en aquells països amb rendes mitges-baixes que en els països amb rendes més elevades (2). L'any 2019 la *International Diabetes Federation* (IDF) va estimar que la prevalença de diabetis mellitus a nivell mundial en adults entre 20 i 79 anys era del 9,3%, i la previsió és que augmenti a 10,2% el 2030 i fins al 10,9% el 2045 (3).

S'estima que la diabetis és la setena causa de mort a nivell mundial i la primera causa de ceguesa, insuficiència renal, infart agut de miocardi, ictus i amputació no traumàtica de membres inferiors (2). D'altra banda, cada vegada agafa més pes l'associació de la diabetis amb alguns tipus de càncer (4).

La morbimortalitat relacionada amb la diabetis mellitus va associada a les complicacions agudes, com són les hipoglucèmies i les descompensacions hiperglucèmiques, i a les complicacions cròniques microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i macrovasculars [cardiopatia isquèmica (CI), accident vascular cerebral (AVC) de causa isquèmica i malaltia arterial perifèrica (MAP)]. La prevalença i gravetat d'aquestes complicacions es tradueix en la creixent quantitat de recursos que s'han d'utilitzar per prevenir-les i tractar-les. Es calcula que el cost global de la diabetis representa el 2-3% del pressupost total de l'assistència sanitària de cada país (5). Als països europeus aquest percentatge es situa al voltant del 5% del pressupost sanitari (5). Així mateix, si un pacient diabètic pateix una complicació microvascular, genera una despesa 1,7 vegades més elevada que un pacient amb una diabetis ben controlada, si la complicació és macrovascular, el cost és 2 vegades superior. Finalment, en cas de patir els dos tipus de complicacions alhora els costos seran 3,5 vegades superiors en comparació amb els d'un pacient diabètic ben controlat i sense aquestes complicacions (6) (7).





La diabetis mellitus es pot classificar en quatre categories generals: la diabetis tipus 1, la diabetis tipus 2 (DM2), la diabetis mellitus gestacional i les diabetis de tipus més específic, principalment les degudes a síndromes monogèniques, a malalties del pàncrees exocrí, o bé les causades per fàrmacs o per transplantaments (8).

La DM2 és la més freqüent de tots els tipus de diabetis mellitus, i representa al voltant del 90% de tots els casos (9). A Espanya es calcula que hi ha més de 4,5 milions de persones que la pateixen, la qual cosa es tradueix en una prevalença del 13,8% (10), i es calcula que cada any apareixen al voltant de 386.000 nous casos de diabetis en la població adulta, cosa que significa una incidència de 11,6 casos/1.000 persones-any (11).

### **1.1.1. Etiopatogènia de la diabetis mellitus tipus 2**

La DM2 és una malaltia heterogènia, en la qual estan implicats tant factors genètics com ambientals. L'obesitat, la resistència a la insulina i la disfunció de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica semblen ser les característiques principals (11).

Des de la vessant antropològica, provenim d'individus amb gens estalviadors d'energia capaços d'extreure i emmagatzemar energia a partir dels pocs aliments de què disposaven en els segles que ens han precedit. Actualment, els hàbits alimentaris s'han modificat dràsticament en comparació amb els de les generacions passades. La nostra societat tendeix a dietes hipercalòriques, riques en lípids i hidrats de carboni i, a aquest hàbit, hi hem d'afegir el sedentarisme, tant a la feina com en el temps d'oci. La interacció d'aquesta base genètica i dels factors ambientals que faciliten l'accés a elevades quantitats d'energia són els principals responsables de l'augment de l'obesitat.

En condicions fisiològiques normals, la concentració de glucosa plasmàtica es manté estable dins d'un rang estret tant en dejú com després de la ingesta. Això és així a causa d'un delicat equilibri entre la secreció d'insulina per part de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica i la sensibilitat a la insulina per part dels teixits perifèrics (fetge, múscul, teixit adipós), que fa que la tolerància a la glucosa es mantingui constant (12). En un individu amb una tolerància normal a la glucosa, una disminució de la sensibilitat a la insulina dels teixits perifèrics dona lloc a un augment compensatori de la secreció d'insulina i d'aquesta manera es manté la normoglucèmia. La fallida d'aquesta resposta compensatòria pot conduir a una situació d'intolerància a la glucosa i al desenvolupament d'una DM2 (12).





La disfunció de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica és un fet demostrat en els individus amb DM2. En un estudi *post mortem* es va trobar que la massa de cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques era inferior en els individus amb DM2, i que el mecanisme de mort cel·lular era principalment l'apoptosi (13). A més a més, els individus obesos i amb DM2 tenien un 63% menys de volum de cèl·lules  $\beta$  en comparació amb els obesos no DM2 (13).

A banda de l'edat i la susceptibilitat genètica, que són causes inevitables de fallida de les cèl·lules  $\beta$ , s'han trobat altres factors implicats que són evitables i tractables, com ara la resistència a la insulina, la lipotoxicitat i la glucotoxicitat.

La resistència a la insulina té un paper fonamental en el desenvolupament de la DM2. Al principi, s'acompanya d'una hiperinsulinèmia compensatòria, però en l'evolució natural de la malaltia, a la llarga, la secreció d'insulina disminueix per esgotament de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica. Quan es parla de resistència a la insulina, es fa referència al deteriorament de la sensibilitat a la insulina principalment en el teixit hepàtic i muscular (14).

És important diferenciar el que provoca la resistència a la insulina en dejú o després de la ingesta. Després d'un període de dejuni nocturn, el fetge d'individus en situació de normoglucèmia produeix glucosa a un ritme aproximat de 2 mg/kg/min. En canvi, en els subjectes amb DM2, el ritme basal de producció hepàtica de glucosa s'incrementa de forma significativa fins a 2,5 mg/kg/min aproximadament (15). En un individu d'uns 80 kg de mitjana, això significa l'addició d'una quantitat d'entre 25 i 30 gr. de glucosa extra al torrent sanguini cada nit. A mesura que la producció hepàtica de glucosa augmenta, també ho fa la glucèmia basal (GB). Aquesta sobreproducció de glucosa per part del teixit hepàtic té lloc en el context d'una hiperinsulinèmia, amb valors d'insulina entre 2,5 i 3 vegades per sobre dels valors normals, i s'explica per l'augment hepàtic de la gluconeogènesi. D'altra banda, després de la ingesta, el 85-90% de la resistència a la insulina es manifesta sobretot a nivell del teixit muscular on aquest té dificultats per consumir glucosa (15). Aquesta alteració de la captació de glucosa per part del múscul fa que disminueixi el transport de glucosa, s'alteri l'alliberament d'òxid nítric que contribueix a la disfunció endotelial, i es produeixin múltiples defectes en el metabolisme de la glucosa de les cèl·lules musculars involucrats en la inflamació i l'aterogènesi. Això explica, en part, la forta associació entre la resistència a la insulina i la malaltia aterosclèrotica en els pacients amb DM2 (16).

Malgrat els grans avenços en biologia molecular i la identificació de cada vegada més vies moleculars implicades en la cascada de senyalització de la insulina, el mecanisme molecular final implicat en el



desenvolupament de la resistència a la insulina en els humans no es coneix de manera completa (11). El que sí que sembla clar és que la sensibilitat a la insulina depèn de diferents factors com la genètica, l'edat, l'exercici físic, la dieta, l'obesitat i la distribució del greix corporal. Dins de la distribució del greix corporal, el cúmul central de greix (visceral, intraabdominal i subcutani), que es coneix com a 'obesitat central', és un factor clau en el desenvolupament de la resistència a la insulina (11) (17).

Aquest greix corporal que s'acumula a nivell central té una funció endocrina important: comunica al cervell l'estat de les reserves energètiques mitjançant missatgers hormonals. El teixit adipós està format pels adipòcits, que són les cèl·lules que emmagatzemen els àcids grassos que circulen en excés pel torrent sanguini. Quan aquests adipòcits assoleixen una determinada mida, es produeix un senyal que indica la necessitat de generar nous adipòcits. A mesura que va progressant l'obesitat, aquests adipòcits creixen fins arribar a una situació d'hipertrofia i, en aquesta situació límit, el teixit adipós arriba a la seva màxima expansió. És en aquest moment quan es produeixen canvis en la secreció de determinades hormones i es fa resistent a la insulina. Això fa que no pugui emmagatzemar més àcids grassos i n'augmenta el nombre a la circulació. Tots aquests àcids grassos que no es poden acumular al teixit adipós s'acumulen en altres teixits, com ara el muscular, l'hepàtic i el múscul cardíac, produint resistència a la insulina en tots aquests òrgans. A més a més, també s'acumulen al voltant de les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques i fan que disminueixi la resposta d'aquestes cèl·lules a la hiperglucèmia i les programen per poder ser subjectes de l'apoptosi (18). Addicionalment, l'increment d'àcids grassos plasmàtics estimula la producció hepàtica de glucosa, altera la captació de glucosa per part del teixit muscular i inhibeix la secreció d'insulina. Aquest fenomen es coneix amb el nom de lipotoxicitat: sembla ser un dels majors inductors de la resistència a la insulina i, quan la malaltia avança, d'una menor secreció d'insulina per part del pàncrees (18) (19).

A banda de la lipotoxicitat, en l'etiopatogènia de la DM2 també hi intervé la glucotoxicitat, que es refereix als efectes adversos que produeix la hiperglucèmia crònica en els teixits. Tant la glucotoxicitat com la lipotoxicitat semblen interactuar i intensificar els danys estructurals i funcionals de les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques i de la resta d'òrgans sensibles a la insulina. Per això, alguns autors parlen de la glucolipotoxicitat, ja que sembla que aquest terme reproduceix la realitat de la malaltia d'una forma més fidel, sobretot tenint en compte que la DM2 és una malaltia tant del metabolisme dels hidrats de carboni com dels lípids (19).



Conjuntament amb el que ja s'ha comentat, la DM2 implica altres anormalitats metabòliques que intervenen en la seva etiopatogènia, com la hiperactivitat de les cèl·lules  $\alpha$  pancreàtiques i la disminució del feedback gastrointestinal (efecte incretina). La secreció del glucagó per part de la cèl·lula  $\alpha$  pancreàtica juga un paper crític en la regulació de la glucèmia. Se sap que la concentració basal de glucagó plasmàtic és més elevada en els individus DM2 que en els no DM2, i això fa que les concentracions de GB siguin més elevades, ja que el glucagó habilita les reserves de glucosa que hi ha al fetge en forma de glucogen (20). Finalment, en els individus amb DM2 trobem una disminució molt marcada de l'efecte incretina. Aproximadament, dos terços de la secreció d'insulina en situació postprandial es produeix per estímul de les hormones incretíniques sintetitzades al sistema digestiu com a resposta d'una càrrega de glucosa provinent de la dieta. El peptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1) és una hormona incretínica que ha estat ben estudiada (21). La seva funció principal és la de regular la glucosa postprandial estimulant la secreció d'insulina d'una forma glucosa-dependent. Endemés, també impedeix la secreció de glucagó inhibint la producció hepàtica de glucosa, regula el buidat gàstric, redueix la ingesta per un mecanisme a nivell del sistema nerviós central i regula la captació de glucosa per part dels teixits sensibles a la insulina. La secreció de GLP-1 com a resposta a la ingesta disminueix progressivament a mesura que s'evoluciona de la normoglicèmia a la DM2. Tots aquests efectes mitjançats per GLP-1 no els trobem quan la glucosa s'administra de forma endovenosa. Alguns estudis han assenyalat que després de l'administració de glucosa oral a individus amb DM2, la captació hepàtica de glucosa es redueix per sobre del 50% en comparació amb individus amb normoglicèmia. Sembla, doncs, que en els subjectes amb DM2 es perd l'efecte incretina després de la ingesta de glucosa (21).

### **1.1.2. Factors de risc i aspectes epidemiològics de la diabetis mellitus tipus 2**

Els principals factors de risc que s'han identificat associats al desenvolupament de la DM2 són la història familiar de diabetis, l'edat avançada, el sexe masculí, l'ètnia, el sobrepès i l'obesitat -sobretot l'obesitat central-, l'increment de pes, la manca d'exercici físic, la tensió arterial (TA) elevada, tenir antecedents de diabetis gestacional i la presència de prediabetis (9).

L'augment de la prevalença de DM2 és multifactorial. Aquest està produït, en part, per l'increment d'edat de la població, per l'augment de la supervivència de les persones amb DM2 degut a les millores en l'atenció mèdica vers aquest col·lectiu, i per canvis en l'estil de vida relacionats amb la urbanització, com són el sedentarisme i els hàbits alimentaris poc saludables, que han fet augmentar



la taxa d'obesitat de la població; tot això darrerament amb més impacte en els països amb rendes baixes (11).

Tot i que la DM2 es diagnostica més freqüentment en adults d'edat avançada, el diagnòstic en nens, adolescents i adults joves s'està incrementant a causa de l'augment d'obesitat, d'inactivitat física i d'hàbits dietètics inadequats en aquests grups de població (9) (11).

Segons estudis recents, la diabetis és una malaltia amb una taxa d'infradiagnòstic elevada. A Europa, la proporció d'individus amb diabetis que no estan diagnosticats representa el 37,9% i, tot i ser una de les més baixes del món, implica que 22 milions de persones tenen un risc elevat de patir una malaltia cardiovascular (CV) (9). A Espanya, l'estudi [di@bet.es](http://di@bet.es) va trobar que quasi la meitat de casos de diabetis no estaven diagnosticats (10).

La DM2 és una malaltia potencialment evitable (22). Segons l'IDF, el 80% dels pacients amb DM2 es podrien evitar amb una dieta saludable i la pràctica d'exercici físic de forma regular (9). Per aquest motiu, es recomana monitoritzar almenys de forma anual el desenvolupament de DM2 en aquells pacients amb factors de risc, com ara els que compleixen criteris de prediabetis (23).

## 1.2. Prediabetis

### 1.2.1. Definició de la prediabetis i evolució històrica dels criteris diagnòstics

La prediabetis consisteix en l'elevació dels valors de glucèmia per sobre dels valors normals però per sota del llindar dels que són diagnòstics de diabetis mellitus, i es defineix com un estat metabòlic intermedi entre la normogluccèmia i la diabetis, que sovint roman sense diagnosticar (24). El punt de tall dels valors que defineixen la diabetis estan basats en l'associació que s'observa entre certs nivells de glucosa i l'augment de la prevalença de complicacions microvasculars que es consideren específiques de la hipergluccèmia, com és la retinopatia (25). Per això, els punts de tall per definir tant la diabetis com la prediabetis han anat canviant al llarg del temps, a mesura que els estudis epidemiològics han anat aportant nous coneixements i noves evidències científiques.

Actualment, una de les definicions més utilitzades de prediabetis -sinó la més emprada en la pràctica clínica habitual- és la que va adoptar l'*American Diabetes Association* (ADA) l'any 2010 (26). Segons aquesta definició, compleixen criteris de prediabetis aquelles persones que presenten almenys una de les condicions expressades en la Taula 1.



Pels tres tests, el risc d'evolució a DM2 és continu, essent més baix al límit inferior del rang i desproporcionadament elevat pels valors del final del rang.

Taula 1. Criteris de prediabetis segons l'ADA 2010.

Criteris de prediabetis	
<b>Glucèmia basal alterada (GBA)</b>	GB en dejú entre 100 i <126 mg/dL (5,6 i <7,0 mmol/L)
<b>Intolerància a la glucosa (ITG)</b>	Glucèmia entre 140 i <200 mg/dL (7,8 i <11,1 mmol/L) a les 2h d'haver realitzat un TTOG amb 75 grams de glucosa
<b>Hemoglobina glucosilada (HbA1c)</b>	HbA1c entre 5,7% i <6,5% (39 i <48 mmol/mol)

ADA, *American Diabetes Association*; GB, glucèmia basal; HbA1c, hemoglobina glucosilada; TTOG, test de tolerància oral a la glucosa.

El camí fins arribar a aquesta definició de l'ADA del 2010 va començar el 1979, quan *The National Diabetes Data Group* (NDDG) va introduir per primer cop el concepte d'estat metabòlic intermedi entre la normoglicèmia i la diabetis, i el va anomenar 'intolerància a la glucosa' (ITG) (27). Aquesta nova categoria constava de tres criteris diagnòstics que s'havien de complir per fer el diagnòstic: tenir una GB <140 mg/dL (<7,8 mmol/L), una glucèmia entre 140 i 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) als 120 minuts d'haver fet un test de tolerància oral a la glucosa (TTOG) amb 75 grams de glucosa i almenys un valor de glucèmia  $\geq$  200 mg/dL ( $\geq$ 11,1 mmol/L) als 30, 60 o 90 minuts després d'un TTOG (Taula 2) (27). Un any més tard, el 1980, l'OMS va definir l'ITG en base a una GB <140 mg/dL (<7,8 mmol/L) i uns valors de glucèmia entre 140 i 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) als 120 minuts de realitzar un TTOG amb 75 grams de glucosa (28). Segons l'OMS, amb dos criteris era suficient per fer el diagnòstic, en lloc de tres com exigia la NDDG (Taula 2).

El 1997, l'*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* i l'OMS, el 1998, van reduir el llindar de GB de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 126 mg/dL (7,0 mmol/L) per establir el diagnòstic de diabetis (Taula 2) (29) (30). Aquesta reducció es va fer en base a observacions epidemiològiques en què es va observar que el punt de tall de GB de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) definia individus amb un grau més elevat d'hiperglicèmia que el llindar de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) després d'un TTOG. A més a més, les dades mostraven un increment de la prevalença



de retinopatia diabètica quan els valors de glucosa assolien 126 mg/dL (7,0 mmol/L), i això va justificar també aquesta decisió (31) (32). Aquell mateix any, el comitè expert i l'OMS van definir dos estats intermedis entre la normoglicèmia i la diabetis:

- ITG: tenir uns valors de glucèmia entre 140 i 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) després d'un TTOG amb 75 grams de glucosa.
- Glucèmia basal alterada (GBA): tenir una GB en dejú entre 110 i 125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L).

En el cas del TTOG, es van suprimir les mesures als 30, 60 i 90 minuts, perquè la mesura que va demostrar relació amb la retinopatia era la dels 120 minuts (29). A partir d'aquest moment i per primera vegada, es va establir el terme 'prediabetis' per definir els pacients amb ITG i GBA (29).

D'acord amb les recomanacions de l'ADA, la GB havia de ser el test d'elecció per fer el diagnòstic de prediabetis per la seva facilitat, accessibilitat per part dels pacients i el seu baix cost. En canvi, el TTOG s'havia de reservar per a aquells pacients amb GBA o per a quan es sospités el diagnòstic de diabetis i la GB fos normal (29).

El 2003, l'ADA va reduir el rang de GB en dejú de 110-125 mg/dL (6,1-6,9 mmol/L) a 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) (33). Alguns experts no ho van aprovar, i l'OMS va mantenir el llindar de GBA a 110 mg/dL (6,1 mmol/L) (Taula 2).

El 2010, després d'una extensa revisió epidemiològica, l'ADA va introduir l'hemoglobina glucosilada (HbA1c) com a criteri diagnòstic de diabetis mellitus (34) (35) (36). El diagnòstic s'havia de confirmar repetint el valor d'HbA1c, tal i com succeïa amb la GB [excepte en aquells pacients simptomàtics amb una GB  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L)] (Taula 2).

Un comitè d'experts assenyalava que l'HbA1c havia estat estandarditzada, era acurada i precisa, i tenia alguns avantatges tècnics respecte a la mesura de la GB a causa de la seva reduïda variabilitat biològica. A més a més, la relació entre l'HbA1c i el risc de complicacions microvasculars era similar al corresponent a la GB i a la glucèmia als 120 minuts d'haver realitzat un TTOG (35). En els diferents estudis realitzats, es va veure que, quan l'HbA1c prenia valors entre 6,5% i 7% (48 i 53 mmol/mol), es començaven a identificar les complicacions microvasculars i es podia utilitzar com a punt de tall per al diagnòstic de la diabetis mellitus (29) (35) (37) (38). Així, es va establir que valors d'HbA1c entre 5,7% i 6,4% (39 i 47 mmol/mol) serien considerats com a valors de risc per desenvolupar diabetis mellitus (34) (35) (36). Es va veure que el risc era continu i, per tant, els que



tenien l'HbA1c entre 6% i 6,5% (42 i 48 mmol/mol) tenien més risc de progressió a diabetis. Actualment, no existeix una denominació de consens per a la prediabetis en funció de l'HbA1c. L'ADA considera com a prediabetis un valor d'HbA1c entre 5,7% i <6,5% (39 i <48 mmol/mol) (36), mentre que el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) proposa l'interval de 6% a <6,5% (42 a <48 mmol/mol) (Taula 2) (39).

Generalment, tant la GB, com el T<sup>2</sup>OG, com l'HbA1c són igual d'adequats per al cribratge de la prediabetis, però convé assenyalar que no tots ells detecten la prediabetis en els mateixos individus (8). En la pràctica clínica habitual, cal tenir en compte que realitzar un T<sup>2</sup>OG és un procediment amb baixa reproductibilitat, que consumeix més temps de consulta i, econòmicament, és més costós (40). D'altra banda, l'HbA1c i la GB són dues tècniques més cost-efectives i més convenients per als pacients. Actualment, la GB és el mètode de cribratge d'elecció per detectar tant la diabetis com la prediabetis. L'HbA1c millora la sensibilitat de la GB en la detecció precoç de la DM2 en pacients d'alt risc i prediu millor els episodis CV que la GB (41).

Taula 2. Evolució dels criteris diagnòstics de prediabetis.

	<b>NDDG 1979</b>	<b>OMS 1980</b>	<b>Comitè Expert 1997</b>	<b>ADA 2003</b>	<b>ADA 2010</b>	<b>NICE 2012</b>
<b>Glucèmia en dejú *</b>	<140 (7,8)	<140 (7,8)	110-125 (6,1-6,9)	100-125 (5,6-6,9)	100-<126 (5,6-<7,0)	100-125 (5,6-6,9)
<b>T<sup>2</sup>OG 75 gr. *</b>	30 min	Un valor ≥ 200 (11,1)	-	-	-	-
	60 min					
	90 min					
	120 min	140-199 (7,8-11,0)	140-199 (7,8-11,0)	140-199 (7,8-11,0)	140-199 (7,8-11,0)	140-<200 (7,8-<11,1)
<b>HbA1c °</b>	-	-	-	-	5,7-<6,5 (39 -<48)	6-<6,5 (42 -<48)

Valors expressats en mg/dL (mmol/L)\* i % (mmol/mol)°.

ADA, *American Diabetes Association*; HbA1c, hemoglobina glucosilada; NDDG, *The National Diabetes Data Group*; NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*; OMS, Organització Mundial de la Salut; T<sup>2</sup>OG, test de tolerància oral a la glucosa.





Hi ha algunes condicions mèdiques que s'han associat a alteracions entre els valors de glucèmia i els valors d'HbA1c. En concret, les limitacions de l'ús de l'HbA1c són les hemoglobinopaties, les situacions on es produeix hemòlisi (com ara en la insuficiència renal), la cirrosi hepàtica, les hemorràgies agudes o cròniques i les transfusions. Totes aquestes condicions poden ser motiu d'un diagnòstic fals negatiu. Per contra, hi ha altres situacions que afecten també l'HbA1c i poden conduir a un fals positiu i a un sobre-diagnòstic de diabetis i prediabetis, com ara: l'edat avançada, la ferropènia i l'embaràs (42) (43). En tots aquets casos, es recomana utilitzar altres mètodes alternatius per fer el diagnòstic.

### **1.2.2. Aspectes fisiopatològics i història natural de la prediabetis, com a fase prèvia de la diabetis mellitus tipus 2**

Les característiques fisiopatològiques que són conegudes per a la DM2 són cada vegada més reconegudes per a la prediabetis. De fet, l'evidència clínica indica que la progressió de prediabetis a DM2 és un continu, no sempre lineal en el temps, d'alteracions en la concentració de glucosa a la sang, i és freqüent que alguns individus oscil·lin entre diferents estadis de glucèmia. Així, convé ressaltar que els llindars que s'han establert per definir les diferents categories d'hiperglucèmia són constructes clínics pràctics, útils per fer el diagnòstic i prendre decisions de maneig clínic. En conseqüència, en l'origen de la prediabetis, de la mateixa manera que ho hem comentat per a la DM2, semblen influir tant factors genètics com ambientals (44).

Un estudi que volia avaluar els factors de risc de progressió de l'estat de normoglucèmia al de prediabetis va assenyalar que la transició a la prediabetis estava associada a un increment del pes corporal, a un augment de la resistència a la insulina i a una disminució de la secreció d'insulina per disfunció de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica (45). En la mateixa línia, un estudi *post mortem* va mostrar un dèficit de fins al 40% en el volum de cèl·lules  $\beta$  en els pacients amb prediabetis en comparació amb els que estaven amb normoglucèmia (13); en humans vius, un altre estudi va trobar que els individus amb ITG havien perdut ja més del 80% de la funcionalitat de les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques (46).

La sensibilitat a la insulina s'altera de forma progressiva a mesura que s'evoluciona de la normoglucèmia a la GBA/ITG i a la DM2. Els individus que responen a un TTOG amb increments importants de la glucèmia tenen més resistència a la insulina que els que tenen una resposta hiperglucèmica més moderada. L'ITG és caracteritzada per una resistència a la insulina i una hiperinsulinèmia compensatòria més elevades que la GBA (47).





Altres alteracions ja presents en l'estat prediabètic són l'augment de la lipòlisi, els nivells baixos de GLP-1 i la manca de supressió postprandial de la secreció de glucagó (44). Estudis recents han demostrat que nivells elevats de glucagó s'associen de forma independent a la resistència a la insulina en la prediabetis (48).

### **1.2.3. Epidemiologia de la prediabetis. Estat de la prediabetis en la nostra regió mediterrània**

L'any 2019, l'IDF va estimar que la prevalença mundial de prediabetis en població adulta mesurada segons el criteri d'ITG era del 7,5%; és a dir, 373,9 milions d'adults entre 20 i 79 anys tenien prediabetis, i quasi la meitat d'aquesta població, un 49%, tenia de menys de 50 anys (3). Aquesta prevalença era més elevada en països de renda alta (11,4%) que en països de renda mitjana (6,5%) o baixa (8,3%) (3). Dos anys abans, el 2017, segons el *National Diabetes Statistics Report* als Estats Units, 88 milions d'adults de més de 18 anys tenien prediabetis. La prevalença era del 34,5% si s'utilitzaven criteris de GB en dejú o d'HbA1c, i del 10,5% utilitzant els dos criteris alhora (49). La prevalença era més elevada en homes (37,4%) que en dones (29,2%), i no hi havia diferències segons el grup racial i el nivell educatiu (49).

A Espanya, segons les dades de l'estudi [di@bet.es](http://di@bet.es), un 14,8% de la població compleix criteris de prediabetis: un 3,4% de la població té GBA (110-125 mg/dL); un 9,2%, ITG; i un 2,2%, les dues alteracions alhora (10) (40).

Segons l'ADA, al voltant del 70% d'individus amb prediabetis desenvoluparan DM2 al llarg de la seva vida (50) (51). El risc de desenvolupar DM2 augmenta un 0,7% per any en els individus amb valors de glucosa normals i, entre un 5% i un 10%, en els individus amb GBA o ITG, tot i que aquest percentatge pot variar en funció de la definició de prediabetis i de les característiques de la població (52) (53) (54) (55). Aquells que tenen GBA i ITG alhora presenten el doble de probabilitat de desenvolupar una DM2 que els que només tenen una de les dues situacions (39). Així, en l'estudi PREDAPS, un estudi de cohorts prospectiu de subjectes amb prediabetis i subjectes amb normoglicèmia fet a Espanya, la incidència de DM2 als 3 anys de seguiment va ser del 12,1%: el 18,7% en els individus que complien criteris de GBA i d'HbA1c i el 6,7% en els individus que complien criteris de GBA (56).

D'altra banda, és possible revertir la situació de prediabetis a un estat de normoglicèmia. S'ha demostrat que, durant un període de 3-5 anys, aproximadament el 25% dels individus progressen



cap a una DM2, un altre 25% retorna a un estat de normoglicèmia i el 50% restant es manté en l'estat prediabètic (57). En l'estudi PREDAPS, la taxa de reversió va ser del 31% per al grup de GBA, del 31% per al grup d'HbA1c i del 7,9% per al grup d'ambdós paràmetres alterats (58).

#### **1.2.4. Prediabetis com a factor de risc per desenvolupar diabetis mellitus tipus 2 i com a factor de risc cardiovascular**

Entenent l'epidemiologia i la història natural, la prediabetis s'ha convertit en una prioritat en l'àmbit de la salut, sobretot en l'atenció primària, perquè és una font evitable tant de morbiditat com de mortalitat.

En primer lloc, els individus amb prediabetis són fenotípicament similars al individu amb DM2, ja que tendeixen a ser d'edat avançada, tenen un índex de massa corporal (IMC) més elevat, tenen més freqüentment resistència a la insulina i dislipèmia, i tenen valors de TA més elevats que els individus amb normoglicèmia (59). En segon lloc, com ja s'ha comentat, els individus amb prediabetis tenen més risc de desenvolupar DM2, però alhora també és possible recular de l'estat prediabètic a l'estat de normoglicèmia. I, finalment, els individus amb prediabetis tenen més risc de patir malalties CV (51). En una metaanàlisi, es va veure que el risc de desenvolupar malaltia CV augmentava a mesura que s'incrementaven els valors de glucèmia (60). Una altra metaanàlisi va trobar que la prediabetis definida segons GBA amb el llindar de l'OMS (110 mg/dL), segons ITG o ambdues alteracions alhora es va associar a augment de la mortalitat CV i a augment de la mortalitat per totes les causes (61).

Els individus que tenen una prediabetis perquè compleixen el criteri de l'HbA1c tenen millor perfil cardiometabòlic que els que ho són segons el criteri de GBA, mentre que els que compleixen criteris d'HbA1c i GBA alhora són els que tenen el pitjor perfil. Així, segons l'estudi PREDAPS, el risc cardiometabòlic d'un individu augmenta a mesura que augmenten els criteris de prediabetis que compleix (62).

En l'àmbit de l'atenció primària, la prediabetis és una entitat reconeguda, diagnosticada i tractada com a factor de risc cardiovascular (FRCV). Des de la consulta d'atenció primària, es realitza el cribratge corresponent d'acord amb les recomanacions de les guies de pràctica clínica i es duu a terme l'abordatge al pacient prediabètic.



Existeixen varies estratègies per al cribratge de la DM2 que permeten detectar situacions de prediabetis (40):

- El cribratge oportunista, que consisteix a realitzar determinacions de GB a aquelles poblacions que presenten un major risc de patir prediabetis o DM2. Segons l'ADA, aquest cribratge s'ha de realitzar a tots aquells adults amb un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (o  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> en adults asiàtics) i que compleixin un o més d'un dels factors de risc de la Taula 3 (8).

Taula 3. Criteris de cribratge de prediabetis i DM2 en adults asimptomàtics.

<b>Criteris de cribratge de prediabetis i DM2 en adults asimptomàtics</b>
1. Familiar de primer grau amb DM2
2. Ètnia d'alt risc: afroamericà, llatí-american, americà nadiu, americà d'origen asiàtic, nadius de les illes del Pacífic
3. Història personal de malaltia CV
4. HTA: TA $\geq 140/90$ mmHg o rebre tractament antihipertensiu
5. Colesterol HDL $< 35$ mg/dL (0,90 mmol/L) i/o TG $> 250$ mg/dL (2,82 mmol/L)
6. Síndrome d'ovari poliquístic
7. Inactivitat física
8. Altres condicions clíniques associades a resistència a la insulina (acantosi nigricans, obesitat mòrbida, etc.)

CV, cardiovascular; DM2, diabetis mellitus tipus 2; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; HTA, hipertensió arterial; TA, tensió arterial; TG, triglicèrids.

A més a més, els subjectes que compleixin criteris de prediabetis han de sotmetre's a cribratge de DM2 de forma anual, i les dones que hagin estat diagnosticades de diabetis gestacional, cada 3 anys. Per a tota la resta d'individus que no compleixin cap criteri, el cribratge ha de començar als 45 anys i repetir-lo cada 3 anys com a mínim, i anar sempre revisant que no aparegui cap factor de risc nou que obligui a fer-lo més sovint.

- La utilització de regles de predicció clínica per a la detecció de persones amb risc de DM2 i prediabetis, a través de registres de bases de dades o d'alertes en la història clínica informatitzada.
- La utilització d'escala de risc o qüestionaris per a la detecció de prediabetis i DM2. Aquests qüestionaris ajuden a identificar subgrups de la població en els quals la prova de GB pot



ser realitzada d'una forma més eficient. En la literatura, hi ha descrites almenys 145 escales de risc en aquesta línia (63), essent algunes de les més conegudes el FINDRISC (*Finnish Diabetes Risk Score*) (40) (64), o l'ADA risk test (8). Tot i que s'ha fet molta feina per desenvolupar i validar aquests models de risc, val a dir que són rarament utilitzats en la pràctica clínica diària.

En el nostre medi, l'estratègia de cribratge habitual és el cribratge oportunista amb la determinació de la GB en funció de l'edat i altres factors de risc. Tot i que aquesta estratègia no ha estat avaluada mitjançant assaigs clínics aleatoritzats, que són els que aporten la millor evidència científica, convé destacar que un estudi observacional sobre indicadors de qualitat assistencial en les persones amb DM2 en l'atenció primària realitzat a Espanya va concloure que el control dels FRCV ha millorat molt incloent la mesura de l'HbA1c, així com també s'ha reduït de forma significativa la prevalença de complicacions, sobretot les microvasculars però també les macrovasculars (65). Aquestes dades, juntament amb l'existència d'intervencions efectives tant en prediabetis com en DM2, poden constituir una evidència indirecta que justifiqui la necessitat de continuar fent el cribratge oportunista, especialment en aquelles persones amb factors de risc (40).

En aquesta línia, cada cop hi ha més guies d'altres societats científiques que reconeixen la prediabetis com a FRCV i en recomanen el seu cribratge. Així, la guia clínica del 2019 de la Societat Europea de Cardiologia recomana en els pacients amb malaltia CV establerta fer cribratge de DM2 i prediabetis amb un grau de recomanació IA (és a dir, està indicat i recomanat perquè així s'ha demostrat en múltiples assaigs clínics aleatoritzats o en metaanàlisis) (66). I amb el mateix grau de recomanació, aconsella als individus amb prediabetis l'abandonament de l'ús del tabac i la disminució del pes (66). D'altra part, el Grup d'Estudi de Malalties Cerebrovasculars de la Societat Espanyola de Neurologia ha publicat recentment unes recomanacions per a la prevenció de l'ictus en pacients amb DM2 i prediabetis (67).



## **1.3. Malaltia cardiovascular**

### **1.3.1. Aterosclerosi**

#### **1.3.1.1. Concepte, patogènesi i factors de risc de l'aterosclerosi**

Les malalties CV són la principal causa de mort en el nostre entorn i, a més a més, constitueixen la primera causa de morbimortalitat en els pacients amb diabetis. El denominador comú d'aquest grup de malalties, entre les quals s'inclouen la CI, l'AVC de causa isquèmica i la MAP, és l'aterosclerosi (68).

L'aterosclerosi és una patologia inflamatòria crònica i sistèmica que afecta la paret arterial. Es caracteritza per l'acumulació de lípids en l'espai subendotelial, formant una placa d'ateroma estable que provoca un estretament de la llum del vas sanguini. Les lesions ateroscleròtiques apareixen principalment en les artèries elàstiques grans i mitjanes; i, en determinades circumstàncies i sota alguns estímuls, es poden tornar inestables i trencar-se, produint un coàgul de sang que oclou el vas i desencadenant un procés isquèmic en el teixit subsidiari per manca d'aportació de nutrients i oxigen (69). La disfunció endotelial es considera que és el factor clau en l'inici del desenvolupament de l'aterosclerosi (70); i, tot i que l'evolució histològica de l'aterosclerosi en els individus amb prediabetis segueix essencialment el mateix curs que en els subjectes amb normoglicèmia, hi ha determinats factors -com ja s'ha comentat anteriorment- que afavoreixen el procés. Aquests factors són: la resistència a la insulina; la hiperglicèmia; l'excés d'òxid nítric; la disfunció fibrinolítica; la presència amb més freqüència en aquests individus d'una dislipèmia aterogènica, amb valors de colesterol de lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) baixos, triglicèrids (TG) elevats i xifres de colesterol de lipoproteïnes de baixa densitat (LDL) normals o lleugerament elevades. Tots aquests factors són responsables de mantenir un cert grau d'inflamació crònica sobre l'endoteli vascular (71) (72).

L'endoteli vascular és sensible a determinats factors que actuen com a promotors i inductors de la disfunció endotelial. Per això, es diu que l'endoteli vascular té memòria, ja que l'exposició al llarg de la vida a aquests factors és el mecanisme responsable de l'aparició de l'aterosclerosi. Entre els factors de risc clàssicament associats a l'aterosclerosi, trobem factors de risc no modificables, com l'edat, el sexe i la predisposició genètica de cadascú; i factors de risc modificables, com la hipertensió arterial (HTA), la dislipèmia, el tabaquisme, l'obesitat, la diabetis mellitus i el sedentarisme.



En les darreres dècades, l'aterosclerosi ha estat àmpliament estudiada i s'ha pogut avançar en el coneixement de nous factors de risc que l'afavoreixen. D'aquesta manera, als factors de risc clàssics, s'hi ha afegit el coneixement de nous factors de risc: alguns controvertits, com la hiperuricèmia (73) o la contaminació ambiental (74); d'altres infradiagnosticats i sovint poc reconeguts, com la malaltia renal crònica (75); també d'altres considerats biomarcadors, que inclouen molècules associades a la inflamació (com la proteïna C reactiva o el recompte de leucòcits), molècules relacionades amb l'homeòstasi i la trombosi (com el fibrinogen o el dímer D), i altres factors com l'homocisteïna o la resistència a la insulina. A dia d'avui, però, aquests nous biomarcadors tenen un paper molt limitat en la pràctica clínica diària, i les guies actuals de prevenció primària de les malalties CV no els inclouen (69) (76) (77).

Aquestes guies clíniques utilitzen eines de predicció (Framingham, Score) que estimen el risc CV en funció dels factors de risc clàssics (edat, sexe, hàbit tabàquic, TA sistòlica i colesterol total), i les estratègies de prevenció de les malalties CV actuals estan dirigides a la identificació i tractament d'aquests factors de risc (76) (78). La majoria de la població pertany al grup de risc "intermedi", cosa que significa que el risc de presentar un primer esdeveniment CV letal en els següents 10 anys és d'entre l'1% i el 5%. La majoria dels infarts aguts de miocardi es presenten en individus que pertanyen a aquest grup de risc. Això significa que el poder predictiu dels factors de risc que s'hi inclouen és baix, i no permeten identificar amb precisió una bona part de la població amb risc elevat que es podria beneficiar d'objectius individualitzats de control més estrictes. D'altra banda, s'ha vist que els FRCV clàssics sobreestimen el risc en una proporció no gens menyspreable de la població que pertany al grup de risc "alt". I, en darrer terme, és també important tenir en compte que existeix un risc residual, que és el risc de patir un episodi CV tot i assolir els objectius de tractament pel que fa a la dislipèmia, a l'HTA i a la diabetis mellitus (79).

Per tant, basar tota la prevenció en els factors de risc clàssics no és prou sensible per detectar aquells individus que en un futur presentaran algun esdeveniment CV (78). És per aquest motiu que existeix una clara necessitat de conèixer nous factors implicats en el desenvolupament de l'aterosclerosi, i així poder identificar de forma més precisa els subjectes amb més risc de desenvolupar malaltia CV que es podrien beneficiar d'una estratègia de modificació de factors de risc més estricta.



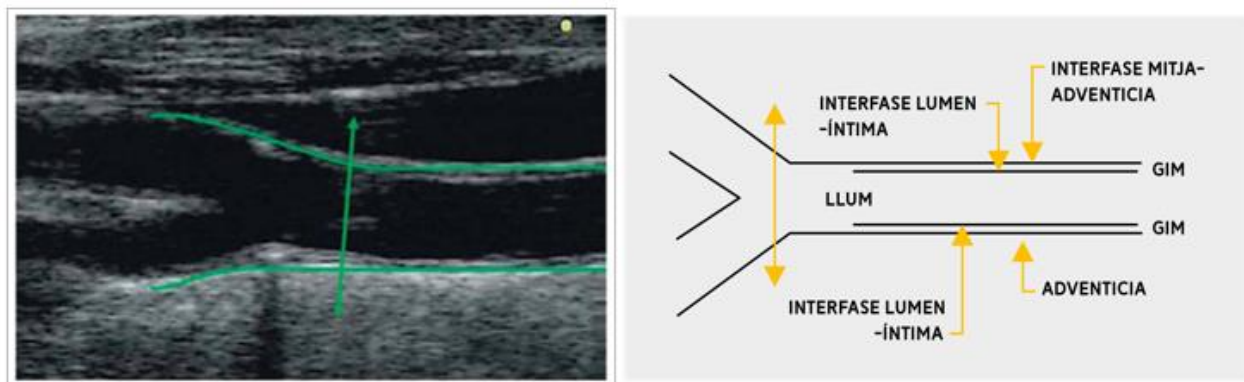
### 1.3.1.2. Avaluació ecogràfica de l'aterosclerosi carotídia

A causa d'aquest procés ateroscleròtic, en les artèries es van produint alteracions de forma progressiva, subclíniques, que precedeixen els esdeveniments CV, que és quan ja hi ha malaltia ateroscleròtica avançada. Aquestes primeres anomalies morfològiques en les parets de les artèries és el que es coneix com a 'malaltia arterial subclínica' o 'malaltia ateroscleròtica subclínica', i es pot avaluar mitjançant la realització d'exploracions complementàries, com l'índex turmell-braç, la mesura de la calcificació de les artèries coronàries realitzant una angio-tomografia axial computada (TAC) i/o l'ecografia arterial en mode B i Doppler-color.

L'ecografia arterial carotídia és, a dia d'avui, una de les millors tècniques per detectar malaltia ateroscleròtica subclínica per ser una tècnica no invasiva i reproduïble sense efectes perjudicials per al pacient, per la seva accessibilitat i per la seva elevada resolució, millor que la d'altres tècniques similars com la ressonància magnètica (RM) o la radiografia convencional (80).

El 2007, es va publicar el document de Consens de Manheim on es descrivia un mètode estandarditzat per mesurar el gruix íntima-mitja (GIM) i les plaques d'aterosclerosi a nivell carotídi mitjançant ecografia (80). En l'examen de la paret carotídia, s'estudien cadascuna de les artèries carotídes de forma individual i l'avaluació inclou la visualització dels tres segments en el pla longitudinal i transversal: l'artèria caròtida comuna (ACC) (en l'últim centímetre pròxim al bulb), el bulb carotídi i l'artèria caròtida interna (ACI) (en el primer centímetre distal a la bifurcació) (Figura1).

Figura 1. Tall longitudinal de l'ACC i la bifurcació carotídia.



La doble fletxa verda correspon al final de l'ACC.

Imatge adaptada de PJ Touboul et al. (80).

ACC, artèria caròtida comuna; GIM, gruix íntima-mitja.

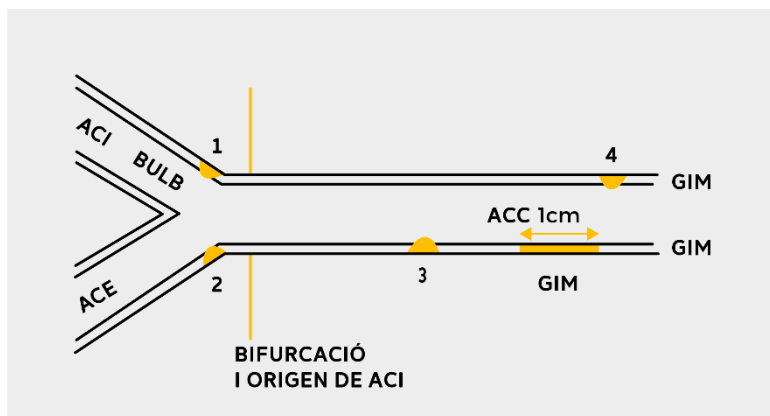




Seguint les directrius d'aquest consens, amb l'ecografia carotídia es poden identificar (Figura 2):

- GIM carotídi: en un tall longitudinal de l'ACC, és la distància entre dues fases ultrasonogràfiques, la lumen-íntima i la mitja-adventícia.
- Plaques d'ateroma: es defineixen com estructures focals que sobresurten al lumen arterial almenys 0,5 mm o el 50% del valor del GIM de la caròtida circumdant o demostra un gruix >1,5 mm mesurat des de la interfase lumen-íntima a la interfase mitja-adventícia.

Figura 2. Esquema de l'arbre arterial carotídi, amb la mesura del GIM i de la placa segons el Consens de Manheim.



Esquema de l'arbre arterial carotídi, amb la mesura del GIM i de la placa segons el Consens de Manheim.

1: gruix >1,5mm.

2: protusió al lumen >0,5mm.

3, 4: >50% del valor de GIM circumdant.

Figura adaptada de PJ Touboul et al. (80).

ACC, artèria carotídi comuna; ACE, artèria carotídi externa; ACI, artèria carotídi interna; GIM, gruix íntima-mitja.

Aquestes definicions permeten classificar la majoria de lesions carotídies que es poden observar amb ecografia. La càrrega ateroscleròtica es defineix sovint com el número total de plaques en el territori explorat, encara que hi ha altres mesures alternatives.

L'aterosclerosi subclínica és un clar precursor de les malalties CV. Tot i que la mesura del GIM és un marcador d'aterosclerosi subclínica, no està clar que la seva mesura rutinària sigui d'utilitat en la pràctica clínica, ja que el GIM pot representar un engruiximent de la capa íntima, un increment en la capa mitja o bé reflectir el contingut inflamatori que precedeix la formació de la placa d'ateroma (81). En canvi, estudis recents demostren que la detecció de placa carotídi és un predictor independent de malaltia CV, i la seva avaluació pot millorar l'estratificació del risc CV conjuntament amb els altres factors de risc tradicionals (82). Tenint en compte tot això, la càrrega ateroscleròtica





és altament predictiva del desenvolupament de complicacions CV tardanes, i la simple presència de placa carotídia ja és més predictiva d'esdeveniments CV que el GIM per si sol (83) (84).

### **1.3.2. Malaltia arterial subclínica i prediabetis**

Els subjectes amb DM2 tenen entre dos i quatre vegades més risc de patir malaltia ateroscleròtica CV, i tenen un pitjor pronòstic quant a morbimortalitat CV en comparació amb els individus sense DM2 (85).

Alguns estudis suggereixen que la malaltia ateroscleròtica comença en l'estat prediabètic, uns anys o dècades abans que s'estableixi la DM2 (86). D'aquesta manera, s'ha vist, per exemple, que en la presentació d'una síndrome coronària aguda, la càrrega d'aterosclerosi coronària és més elevada en individus amb prediabetis que en els que no ho són, i que aquesta càrrega d'aterosclerosi és comparable a la dels individus amb DM2 (87). Endemés, en estudis prospectius, s'ha demostrat més gravetat d'aterosclerosi carotídia en els individus amb prediabetis en comparació amb els no diabètics, en forma de GIM més elevat, més prevalença de placa carotídia i més prevalença d'estenosi carotídia (86) (88) (89) (90) (91). D'altra banda, alguns estudis prospectius assenyalen que la malaltia CV presenta una associació més forta amb l'ITG que amb la GBA (92).

Malgrat que l'avaluació qualitativa de la placa carotídia (present/absent) és una variable ben definida que s'ha documentat de forma repetida en diferents publicacions científiques, l'avaluació quantitativa de la càrrega d'aterosclerosi mitjançant el número de plaques, el gruix de la placa o l'àrea de la placa s'ha determinat en poques ocasions, i això pot ser important perquè cada mesura podria reflectir diferents fenotips d'aterosclerosi (93). En aquesta línia, un estudi recent assenyalava que l'aterosclerosi subclínica en els individus amb prediabetis està fortament associada a la presència de dislipèmia (94).

En la prevalença dels FRCV, s'ha observat que hi ha diferències geogràfiques entre zones rurals i zones urbanes, i això podria emmirallar-se en la prevalença de placa ateroscleròtica. Per altra banda, el risc de malaltia CV coronària és més elevat al nord d'Europa que a les regions mediterrànies després d'ajustar-lo pels valors de colesterol i TA (95) (96).

A més a més, sembla que la càrrega de FRCV és més elevada en les zones rurals que en les urbanes, no només a Espanya sinó també a la resta d'Europa i també als Estats Units (97) (98). Contràriament, la prevalença de malaltia CV coronària és més baixa en les poblacions asiàtiques



(en particular a les àrees rurals) que en les poblacions caucàsiques, probablement per una baixa sensibilitat als FRCV en termes d'estil de vida i per factors genètics (99). Convé destacar que, fins a la nostra coneixença, la prevalença de placa carotídia en subjectes amb prediabetis no ha estat prèviament estudiada en la població rural mediterrània.

Tot i que existeixen estudis publicats que han mostrat que la prediabetis augmenta el risc de desenvolupar malaltia CV, aquesta associació entre la prediabetis i la malaltia arterial subclínica encara està poc definida (94). De fet, en la guia clínica del 2019 de la Societat Europea de Cardiologia, es recull que els individus sense malaltia CV i amb prediabetis no tenen necessàriament més risc CV, i en aquests individus es recomana fer una valoració del risc CV igual que en la població general (66).



## Justificació

Els subjectes amb prediabetis presenten un fenotip de risc incrementat de malaltia vascular ateroscleròtica (obesitat, HTA i dislipèmia) abans del començament de la DM2. A més a més, tenen més risc de desenvolupar DM2 i malalties CV que els individus en situació de normogluccèmia.

L'aterosclerosi en fases avançades sol manifestar-se clínicament en forma d'esdeveniment CV. Això és especialment important perquè els esdeveniments CV sovint són mortals o deixen comorbiditats associades que comprometen la qualitat de vida de qui els pateix.

Si ens basem en l'evidència epidemiològica i clínica, resulta important acotar bé els segments de població en risc de desenvolupar DM2 i malalties CV. És per aquest motiu que molts grups d'investigació s'han dedicat -i d'altres encara s'hi dediquen- a esbrinar les característiques dels individus amb prediabetis, les variables associades al seu desenvolupament, les complicacions que poden presentar aquests individus i com poder prevenir-les.

Un estudi realitzat pel nostre grup (100) va demostrar que, en els pacients amb DM2 sense malaltia CV establerta, la càrrega d'arterioesclerosi subclínica avaluada per ecografia carotídia era més elevada en els subjectes amb DM2 que en els que tenien normogluccèmia.

Aquestes troballes ens van portar a pensar que probablement els subjectes amb prediabetis del nostre país haurien de tenir una càrrega d'arterioesclerosi subclínica diferent de la dels individus amb normogluccèmia, més a prop de la dels subjectes amb DM2.



## Hipòtesis

1. Els pacients amb prediabetis sense malaltia CV prèvia presenten una major prevalença de malaltia ateroscleròtica subclínica a nivell del territori carotídi en comparació amb els individus amb normogluccèmia de la nostra població.
2. La càrrega ateroscleròtica carotídia en els pacients amb prediabetis també és més elevada que la dels individus amb normogluccèmia.
3. Els pacients amb prediabetis tenen un perfil cardiometabòlic més desfavorable que els individus que estan en situació de normogluccèmia.
4. L'ateromatosis carotídia subclínica s'associa a un perfil ateroscleròtic de FRCV.



## **Objectius**

### **4.1. Objectiu primari**

Determinar la prevalença de malaltia arterial subclínica mesurada per ecografia (GIM i presència de placa d'ateroma) i la càrrega ateroscleròtica (nombre de plaques d'ateroma) en el territori carotídi d'individus amb prediabetis sense antecedents previs de malaltia CV d'una àrea mediterrània no urbana, i comparar-les amb les de subjectes amb normoglicèmia.

### **4.2. Objectius secundaris**

1. Descriure la cohort prospectiva de Mollerussa i les seves característiques demogràfiques.
2. Avaluar el perfil cardiometabòlic dels individus amb prediabetis i comparar-lo amb el dels individus en situació de normoglicèmia.
3. Determinar els factors associats a la malaltia ateroscleròtica carotídia subclínica.



## Metodologia

### 5.1. Descripció de la Cohort Prospectiva de Mollerussa

#### 5.1.1. Població d'estudi

La de Mollerussa, és una cohort observacional i prospectiva d'individus del Pla d'Urgell (una comarca semi-rural de Catalunya) (Figura 3) seleccionats de la població general a partir de la base de dades de l'Institut Català de la Salut, que és el proveïdor públic que dona cobertura sanitària als habitants d'aquesta comarca.

Per tenir una mostra representativa de la població general, inicialment es va considerar la prevalença estimada de prediabetis a la regió de Lleida l'any 2011, que es situava al voltant de l'11% (10%-19%) (101). Amb aquestes dades, es necessitava una mostra representativa de 940 adults amb un interval de confiança (IC) del 95% i un marge d'error del  $\pm 2\%$ . Malgrat això, la literatura publicada després d'haver iniciat la fase de reclutament de l'estudi va comunicar una prevalença de prediabetis que oscil·lava entre el 35,5% i el 38%, emprant valors d'HbA1c i criteris de l'ADA 2010 (102) (103). Així, utilitzant aquestes dades, es va considerar que una mostra aleatòria de 505 individus seria suficient per avaluar una prevalença estimada al voltant del 30% amb un interval de confiança del 95% i un marge d'error del  $\pm 4\%$ .

Figura 3. Situació geogràfica de la comarca del Pla d'Urgell.





### **5.1.2. Reclutament**

Per al reclutament, es va utilitzar la base de dades informatitzada eCAP (Estació Clínica Electrònica d'Atenció Primària), que és la que està implantada en tots els centres d'atenció primària de Catalunya. Al Pla d'Urgell, hi ha una població aproximada de 38.500 persones: es va assignar un codi numèric a cada adult registrat en aquesta base de dades i 24.666 codis registrats van complir els criteris d'inclusió, que eren tenir 25 anys o més i ser usuari del sistema públic de salut de l'àrea bàsica del Pla d'Urgell (Figura 4; Taula 4). D'entre tots ells, 2.226 individus (al voltant del 5% del nombre total d'individus registrats al centre) van ser seleccionats aleatòriament i contactats via telefònica (fins un màxim de tres intents) per convidar-los a participar en l'estudi (Figura 4). L'aleatorització es va dur a terme utilitzant el programa d'aleatorització SPSS software V.16.0 per Windows, seguint els principis del mostreig aleatori simple.

D'acord amb els criteris d'exclusió de l'estudi i amb la disponibilitat de participar-hi, es van allistar un total de 602 individus. De tots ells, 4 no van signar el consentiment informat i 11 no tenien mesures d'HbA1c i/o GB. Per tot això, la població final de la cohort de Mollerussa són 583 subjectes. Per al present estudi, s'han inclòs aquells individus de la cohort que, a banda de totes les altres variables, també tenen dades d'ecografia carotídia, restant un total de 550 subjectes.

#### **5.1.1. Criteris d'inclusió i d'exclusió**

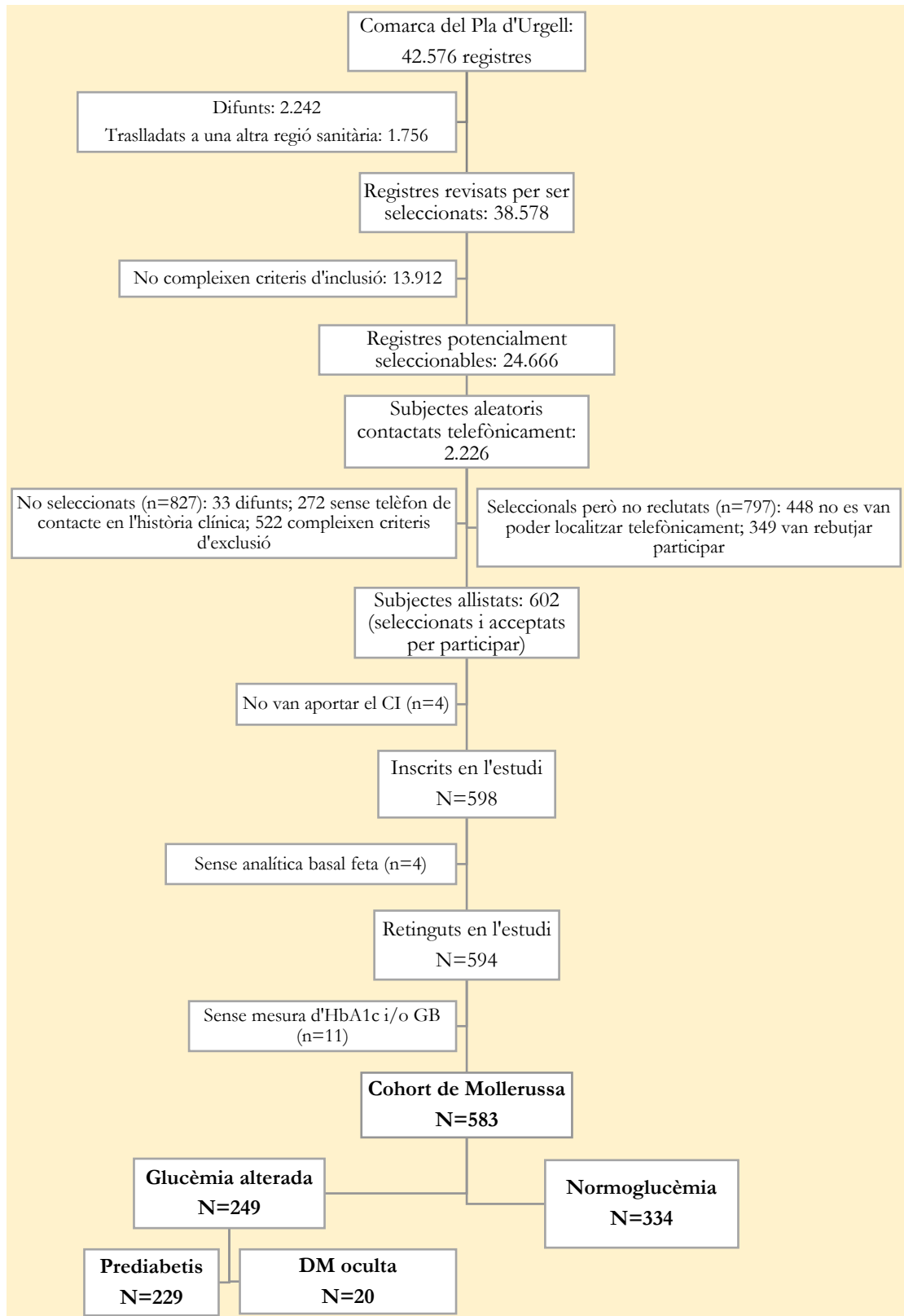
Com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, els criteris d'inclusió van ser tenir 25 anys o més i ser usuari del sistema públic de salut de l'àrea bàsica del Pla d'Urgell (Taula 4).

Pel que fa als criteris d'exclusió, els principals eren tenir un diagnòstic previ de diabetis mellitus (tipus 1, tipus 2 o algun altre subtipus específic de diabetis), auto referit pel pacient o tenir-lo registrat a la història clínica en forma de codi recollit a la Classificació Internacional de Malalties en la seva versió 10 (CIM-10) (104), i/o estar en tractament amb antidiabètics orals o injectables (Taula 4).

També es van excloure els individus amb algun tipus de malaltia CV, neoplàsia tractada en els darrers cinc anys (excepte el càncer cutani no melanoma), insuficiència renal, anèmia, hepatitis, malalties gastrointestinals, cirurgia abdominal recent, malaltia pulmonar obstructiva crònica amb oxigen teràpia domiciliària, malalties infeccioses cròniques, trastorn psiquiàtric major amb simptomatologia psicòtica i tots aquells que estaven en tractament amb glucocorticoides sistèmics o blocadors  $\beta$  (Taula 4).



Figura 4. Diagrama de flux de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.



CI, consentiment informat; DM, diabetis mellitus; GB, glucèmia basal; HbA1c, hemoglobina glucosilada.





Taula 4. Resum dels criteris d'inclusió i d'exclusió.

<b>Criteris d'inclusió</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Edat <math>\geq 25</math> anys.</li><li>▪ Ser usuari del sistema públic de salut de l'àrea bàsica del Pla d'Urgell.</li></ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tenir diabetis auto referida pel pacient durant la primera visita o tenir registrat a la seva història clínica un codi CIM-10 de diabetis (E11, E14 o E13) o tenir en alguna analítica algun valor de:<ul style="list-style-type: none"><li>(a) HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> (48 mmol/mol).</li><li>(b) ITG: glucèmia <math>\geq 200</math> mg/dL (11,1 mmol/L) a les 2h d'haver realitzat un TTOG amb 75 grams de glucosa.</li><li>(c) GBA: GB <math>\geq 126</math> mg/dL (7 mmol/L).</li></ul></li><li>▪ Tenir algun subtipus de diabetis, a part de la tipus 1 i la tipus 2:<ul style="list-style-type: none"><li>(a) Diabetis gestacional.</li><li>(b) Defectes genètics en l'acció de la cèl·lula <math>\beta</math> pancreàtica o en l'acció de la insulina.</li><li>(c) Malalties del pàncrees exocrí (pancreatitis, hemocromatosis, càncer de pàncrees, fibrosi quística).</li><li>(d) Endocrinopaties (síndrome de Cushing, glucagonoma, somatostatina, hipertiroïdisme, feocromocitoma, acromegàlia).</li><li>(e) Diabetis induïda per fàrmacs.</li><li>(f) Diabetis secundària a infeccions.</li><li>(g) Diabetis autoimmunitària.</li></ul></li><li>▪ Utilitzar antidiabètics orals o injectables.</li><li>▪ Presència de malaltia CV:<ul style="list-style-type: none"><li>(a) Hospitalització prèvia per tractar una malaltia cardíaca.</li><li>(b) Insuficiència cardíaca.</li><li>(c) Bloqueig branca esquerra o bloqueig auriculo-ventricular de segon grau.</li><li>(d) Estenosi aòrtica.</li><li>(e) TA sistòlica <math>&gt; 180</math> mmHg o TA diastòlica <math>&gt; 105</math> mmHg.</li></ul></li><li>▪ Neoplàsia tractada en els darrers 5 anys, excepte càncer cutani no melanoma (carcinoma basocel·lular i carcinoma escatós).</li><li>▪ Insuficiència renal, definida com tenir una creatinina plasmàtica <math>\geq 1,4</math> mg/dL en homes i <math>\geq 1,3</math> mg/dL en dones, o proteïnúria <math>&gt; 2+</math>.</li><li>▪ Anèmia, definida com tenir un hematòcrit <math>&lt; 36\%</math> en homes i <math>&lt; 33\%</math> en dones.</li><li>▪ Hepatitis, definida com tenir una elevació de les transaminases 10 vegades superior al valor normal.</li><li>▪ Malalties gastrointestinals (pancreatitis, malaltia inflamàtoria intestinal, colon irritable).</li><li>▪ Cirurgia abdominal recent.</li><li>▪ Malaltia pulmonar obstructiva crònica amb oxigen teràpia domiciliària.</li><li>▪ Malalties infeccioses cròniques (VIH, tuberculosi activa, hepatitis B o C).</li><li>▪ Trastorn psiquiàtric major amb simptomatologia psicòtica.</li><li>▪ Tractament amb glucocorticoides sistèmics o blocadors <math>\beta</math>.</li></ul>

CIM-10, Classificació Internacional de Malalties en la seva versió 10; CV, cardiovascular; GB, glucèmia basal; GBA, glucèmia basal alterada; HbA1c, hemoglobina glucosilada; ITG, intolerància a la glucosa; TA, tensió arterial; TTOG, test de tolerància oral a la glucosa; VIH, virus de la immunodeficiència humana.



## 5.2. Recollida de dades

En una primera visita, personal entrenat va registrar:

1. Dades demogràfiques: edat; sexe; nivell educatiu d'acord amb la *Internacional Standard Classification of Education* (105); i àmbit laboral (actiu/va, aturat/da, incapacitat/da, jubilat/da).
2. Dades clíniques: història personal d'HTA, dislipèmia i hipertrigliceridèmia; consum d'alcohol i hàbit tabàquic referits pel pacient; pla de medicació. El consum d'alcohol es va calcular per unitats de beguda estàndard (UBE) a la setmana, mentre que l'hàbit tabàquic es va mesurar per paquets-anys (que es calcula amb la fórmula: nombre de paquets fumats al dia multiplicat pels anys en què s'ha fumat).
3. Mesures antropomètriques i examen físic: TA mesurada d'acord amb el *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines* (106); freqüència cardíaca; pes corporal; alçada; perímetre cintura; càlcul de l'IMC. Per a les mesures de TA i freqüència cardíaca, es va utilitzar un tensiòmetre automàtic (HEM-7000-E; Omron M6 comfort, Espanya). Per mesurar el pes corporal i l'alçada, es va emprar una bàscula calibrada (Atlántida S-11; Básculas y Balanzas Año Sayol, S.L).
4. Ecografia carotídia: es van avaluar les dues artèries caròtides per mesurar el GIM, la presència de plaques carotídies i el nombre, seguint les directrius estandarditzades del consens de Mannheim (80). Això inclou l'exploració d'un tall transversal i longitudinal de l'ACC, bulb carotídi i ACI bilaterals, per mesurar el GIM i avaluar la presència de plaques carotídies, definides com estructures focals que sobresurten al lumen arterial almenys 0,5 mm o el 50% del valor del GIM de la caròtida circumdant o  $>1,5$  mm. Per a l'avaluació carotídia, es va utilitzar un ecògraf Vivid (General Electric Healthcare, Wisconsin, Estats Units) equipat amb un transductor lineal (8L) amb un rang de freqüència entre 8 i 13 MHz, i la mesura del GIM es va dur a terme utilitzant l'Auto-IMT software (GE Healthcare, Haifa, Israel). Aquesta prova va ser realitzada per personal entrenat que forma part de l'equip multidisciplinari de la Unitat de Prevenció i Tractament de Malalties Aterotrombòtiques (UDETMA) de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

En la segona visita, es va realitzar una anàlisi sanguínia en dejú i es van determinar els següents paràmetres: hemograma, GB, HbA1c i perfils lipídic, hepàtic, renal i tiroïdal complets. L'estimació del filtrat glomerular (FGe) es va calcular utilitzant l'equació del *Chronic Kidney Disease Epidemiology*



*Collaboration* (CKD-EPI) (107). D'acord amb els criteris de l'ADA 2010 (26), pel que fa als valors de GB i d'HbA1c, els individus es van classificar en tres grups:

1. Individus sense alteracions del metabolisme de la glucosa (normoglucèmia), es a dir, amb GB <100 mg/dL (<5,6 mmol/L) i HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol).
2. Individus amb prediabetis, aquells amb GB entre 100 mg/dL i <126 mg/dL (5,6 i <7,0 mmol/L) i/o HbA1c entre 5,7% i <6,5% (39 i <48 mmol/mol).
3. Individus amb DM oculta, amb GB  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) o HbA1c  $\geq 6,5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol).

En els casos en què es va detectar una diabetis mellitus oculta, es va contactar amb el pacient perquè demanés visita amb el seu metge de família assignat.

### **5.3. Aspectes ètics**

L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol (projecte d'investigació P11/11), i tots els subjectes van signar el consentiment informat abans de participar en l'estudi. Aquest estudi s'ha desenvolupat d'acord amb la Declaració de Hèlsinki (1964) sobre els principis ètics de la recerca clínica en humans (108).

### **5.4. Anàlisi estadística**

Les dades descriptives es presenten en valors de mitjana i desviació estàndard (DE) per a les variables contínues, i en nombre i percentatge (%) per a les variables categòriques. També s'han descrit les variables numèriques a partir de la mediana i el rang interquartílic. El test de la T de Student, el test no paramètric de Kruskal-Wallis i l'anàlisi de la variància (ANOVA) s'han utilitzat per analitzar les diferències de mitjana entre els diferents grups per les variables contínues segons les hipòtesis d'aplicació. El test de Chi-quadrat o l'exacte de Fisher s'han utilitzat per a les variables categòriques segons les hipòtesis d'aplicació. Les variables de contrastació han estat les d'interès en la Tesi: prediabetis (sí/no), número de plaques d'ateroma en caròtida (no, una placa, més d'una placa) i existència de placa d'ateroma (sí/no).

S'han ajustat models per determinar el grau d'associació entre les variables d'interès: existència de placa (sí/no) i GIM (mm). En el primer cas, es va ajustar un model de regressió logística amb link lògic i pel segon, un model lineal. L'estratègia de modelització va ser la d'ajustar un model cru i



després un model ajustat amb l'objectiu de poder determinar com varia l'associació entre cadascuna de les variables explicatives: nivell de glucosa en diferents agrupacions (84-89, 90-96 i >96 i també <86, 86-93 i >93) i de forma continua; i nivell d'HbA1c en diferents agrupacions (<5,2; 5,2-5,4; 5,5-5,7 i >5,7 i també <5,3; 5,3-5,5 i >5,5) i també de forma continua. Les variables d'ajust varen ser: prediabetis, sexe, edat, exposició al tabac, perímetre cintura, colesterol LDL, colesterol HDL, TG, FGe, leucòcits, urat, TA sistòlica i TA diastòlica.

Totes les proves significatives han estat bilaterals, i els valors de  $p < 0,05$  han estat considerats significatius. Totes les anàlisis s'han dut a terme utilitzant el paquet Bioconductor del llenguatge de programació R versió 3.3.1 (109).



## Resultats

### 6.1. Descripció, característiques demogràfiques i clíniques de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa

La fase de reclutament de la cohort de l'estudi Mollerussa va tenir lloc entre l'agost de 2011 i el juliol de 2014. Pel que fa a edat i sexe, es van trobar diferències significatives entre els individus allistats a l'estudi (n=602) i els seleccionats però no reclutats (n=797) (Taula 5). En el grup dels allistats, la mitjana d'edat (48,1 anys vs. 45,7 anys;  $p < 0,001$ ), i la proporció de dones (58,6% vs. 44,0%;  $p < 0,001$ ) van ser significativament superiors.

Taula 5. Edat i sexe dels individus allistats i dels seleccionats en la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.

	Seleccionats però no reclutats			Allistats (n=602)	p-valor
	No localitzats (n=448)	Rebutgen participar (n=349)	Tots (n=797)		
<b>Sexe</b> (femení), n (%)	181 (40,4)	170 (48,7)	351 (44,0)	353 (58,6)	<0,001
<b>Edat</b> (anys), mitjana (DE)	44,0 (15,0)	47,9 (16,3)	45,7 (15,7)	48,1 (13,4)	<0,001
<b>Grups d'edat</b> (anys), n (%)					
<40	218 (48,7)	140 (40,1)	358 (44,9)	168 (28,2)	
40-60	160 (35,7)	125 (35,8)	285 (35,8)	315 (52,9)	
>60	70 (15,6)	84 (24,1)	154 (19,3)	113 (18,9)	

DE, desviació estàndard.

Les característiques demogràfiques i clíniques dels participants retinguts en l'estudi estan resumides en la Taula 6. Respecte a l'edat i al sexe, un 58,4% eren dones i la mitjana d'edat va ser de 50,6 anys. Segons la classificació de l'IMC de l'OMS (110), un 41,2% dels subjectes participants tenien normopès, un altre 41,0% tenien sobrepès, i el 17,8% restant complia criteris d'obesitat. El 95,8% dels participants tenien algun tipus de formació acadèmica (la majoria, el 63,6%, educació secundària o algun mòdul de formació professional), i el 68,7% eren subjectes laboralment actius.

Pel que fa als FRCV, un 17,9% tenien HTA, un 22,9% tenien dislipèmia i un 4,0% hipertrigliceridèmia. Aproximadament, el 50% eren fumadors actius o havien estat exposats al tabac en algun moment de la vida, i també el 50% referia algun consum d'alcohol a la setmana.



Taula 6. Característiques demogràfiques i clíniques de la població retinguda en la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.

<b>Característica</b>	<b>N total vàlida</b>	<b>Valor estadístic</b>
<b>Sexe</b> (femení), n (%)	594	347 (58,4)
<b>Edat</b> (anys), mitjana (DE)	594	50,6 (13,3)
<b>Pes</b> (Kg), mitjana (DE)	574	73,1 (14,5)
<b>Perímetre cintura</b> (cm), mitjana (DE)	573	94,2 (12,5)
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> ), mitjana (DE)	573	26,3 (4,7)
<25,0; n (%)		236 (41,2)
25,0-29,9; n (%)		235 (41,0)
≥30,0; n (%)		102 (17,8)
<b>Nivell educatiu</b> , n (%)	575	
Sense educació primària		24 (4,2)
Educació primària completa		122 (21,2)
Educació secundària /formació professional		366 (63,6)
Graduat/licenciat o superior		63 (11,0)
<b>Activitat laboral</b> , n (%)	572	
Laboralment actiu/va		393 (68,7)
Aturat/da		65 (11,4)
Incapacitat/da		12 (2,1)
Jubilat/da		102 (17,8)
<b>HTA</b> , n (%)	571	102 (17,9)
<b>Dislipèmia</b> , n (%)	571	131 (22,9)
<b>Hipertrigliceridèmia</b> , n (%)	554	22 (4,0)
<b>Exposició al tabac</b> , n (%)	594	
Actiu/va		152 (25,6)
Ex fumador/a		148 (24,9)
<b>Consum d'alcohol</b> , n (%)	573	286 (49,9)

DE, desviació estàndard; HTA, hipertensió arterial; IMC, índex de massa corporal.



## 6.2. Taxa de dades perdudes de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa

Entre totes les dades recollides (en l'entrevista clínica amb les dades demogràfiques i clíniques, en les mesures antropomètriques i en l'examen físic, en l'ecografia carotídia, en l'analítica sanguínia, i en concret en la mesura de la GB i l'HbA1c), la taxa de dades perdudes ha estat inferior al 5% (Taula 7), percentatge que està lluny del 20% de pèrdues màximes recomanades pels estudis de cohorts (111).

Taula 7. Resum dels valors perduts de les variables registrades de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.

Pacients retinguts en l'estudi: n=594	
Variable	Dades perdudes, n (%)
Sense entrevista clínica	17 (2,9)
Sense ecografia carotídia	17 (2,9)
Sense resultats de laboratori	0 (0,0)
Sense mesura HbA1c i/o GB	11 (1,8)

GB, glucèmia basal; HbA1c, hemoglobina glucosilada.



### 6.3. Perfil cardiometabòlic dels subjectes amb prediabetis

De tots els subjectes de la cohort de Mollerussa, s'han inclòs en l'estudi de malaltia arterial subclínica un total de 550 individus, que són els que tenen dades de totes les variables rellevants, entre elles l'ecografia carotídia (Taula 8).

Taula 8. Característiques demogràfiques i clíniques dels subjectes inclosos en l'estudi de malaltia arterial subclínica de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa.

	Total	Normoglucèmia	Prediabetis	p-valor
<b>Mida de la mostra, n (%)</b>	<b>550</b>	<b>326 (59,3)</b>	<b>224 (40,7)</b>	
<b>Sexe</b> (femení), n(%)	321 (58,4)	190 (58,3)	131 (58,5)	0,963
<b>Edat</b> (anys), mitjana (DE)	50,1 (13)	47,3 (12,8)	54,3 (12,2)	<0,001
<b>Perímetre cintura</b> (cm), mitjana (DE)	93,8 (12,2)	91,8 (12,0)	96,7 (12,0)	<0,001
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> ), mitjana (DE)	26,1 (4,5)	25,3 (4,3)	27,3 (4,5)	<0,001
<b>Exposició al tabac</b> , n (%)	283 (51,5)	162 (49,7)	121 (54)	<0,001
<b>GB</b> (mg/dL), mitjana (DE)	90,8 (10,3)	86,6 (7,0)	97 (11,2)	<0,001
<b>HbA1c</b> (%), mitjana (DE)	5,5 (0,4)	5,2 (0,3)	5,8 (0,3)	<0,001
<b>Dislipèmia</b> , n (%)	65 (11,8)	27 (8,3)	38 (17)	0,002
<b>Colesterol total</b> (mg/dL), mitjana (DE)	201 (36,2)	197,8 (38,3)	205,7 (32,4)	0,006
<b>Colesterol HDL</b> (mg/dL), mitjana (DE)	58,7 (14,7)	58,7 (14,8)	58,8 (14,4)	0,911
<b>Colesterol LDL</b> (mg/dL), mitjana (DE)	122 (30,7)	119,4 (31,3)	125,6 (29,4)	0,010
<b>TG</b> (mg/dL), mitjana (DE)	107,2 (80,9)	104,5 (90,8)	111 (63,7)	0,070
<b>HTA</b> (%), n (%)	84 (15,3)	37 (11,3)	47 (21)	0,002
<b>TA sistòlica</b> (mmHg), mitjana (DE)	122 (16,7)	119,2 (16,3)	125,9 (16,5)	<0,001
<b>TA diastòlica</b> (mmHg), mitjana (DE)	76,8 (10,1)	75,7 (10,1)	78,4 (9,9)	0,001
<b>Creatinina</b> (mg/dL), mitjana (DE)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,412
<b>FGe</b> (ml/min), mitjana (DE)	94,2 (15,1)	96,7 (14,1)	90,6 (15,8)	<0,001
<b>Urat</b> (mg/dL), mitjana (DE)	4,9 (1,3)	4,8 (1,2)	5 (1,3)	0,056
<b>ALT</b> (U/L), mitjana (DE)	20,4 (17,4)	20,4 (20,5)	20,3 (11,5)	0,190
<b>Leucòcits</b> (x10x9/L), mitjana (DE)	6,6 (1,7)	6,4 (1,6)	6,8 (1,8)	0,033

ALT, alanina aminotransferasa; DE, desviació estàndard; FGe, filtrat glomerular; GB, glucèmia basal; HbA1c, hemoglobina glucosilada; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; HTA, hipertensió arterial; IMC, índex de massa corporal; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; TA, tensió arterial; TG, triglicèrids.

En general, el 40,7% dels subjectes participants en l'estudi complien criteris de prediabetis (n=224), mentre que el 59,3% (n=326) presentaven valors de normoglucèmia.





Les característiques principals de cada grup es mostren en la Taula 8. Tot i que no es van trobar diferències significatives en la proporció d'homes i dones entre els dos grups, els individus amb prediabetis eren més grans d'edat i amb un pitjor perfil CV pel que fa a l'IMC ( $p < 0,001$ ) i al perímetre cintura ( $p < 0,001$ ), a la dislipèmia i a l'HTA ( $p = 0,002$ ), i a l'exposició al tabac i a la funció renal ( $p < 0,001$ ). A més a més, el recompte de leucòcits també va ser més elevat en el grup amb prediabetis ( $p = 0,033$ ).

#### **6.4. Prevalença de malaltia arterial subclínica i càrrega ateroscleròtica carotídia en els subjectes amb prediabetis**

La mitjana del GIM carotídi de tota la cohort va ser de 0,69 mm (DE=0,1), i va ser significativament superior en el grup amb prediabetis en comparació amb el de normogluccèmia (0,72 vs. 0,67 mm;  $p < 0,001$ ) (Taula 9). La prevalença global de placa carotídia va ser del 27,1%, i la placa estava present en major proporció en els subjectes amb prediabetis que en els que no ho eren (37,9% vs. 19,6%;  $p < 0,001$ ). En el total de la població, el 14,0% tenien una placa, mentre que el 13,1% tenien múltiples plaques (Taula 9). Aquest percentatge també variava en funció de la gluccèmia, amb una elevada proporció de subjectes amb una o múltiples plaques en el grup amb prediabetis (19,6% i 18,3%, respectivament) en comparació amb el grup amb normogluccèmia (10,1% i 9,5%, respectivament;  $p < 0,001$ ) (Taula 9).

Taula 9. GIM carotídi i càrrega ateroscleròtica en els subjectes amb prediabetis i normogluccèmia.

	Total	Normogluccèmia	Prediabetis	p-valor
<b>GIM (mm), mitjana (DE)</b>	0,69 (0,1)	0,67 (0,1)	0,72 (0,1)	<0,001
<b>Presència de placa carotídia, n (%)</b>				
Sense placa	401 (72,9)	262 (80,4)	139 (62,1)	<0,001
Placa significativa	149 (27,1)	64 (19,6)	85 (37,9)	<0,001
Subjectes amb una placa	77 (14,0)	33 (10,1)	44 (19,6)	<0,001
Subjectes amb múltiples plaques	72 (13,1)	31 (9,5)	41 (18,3)	<0,001
<b>Nombre de plaques carotídies</b>				
Mitjana (DE)	0,47 (0,9)	0,36 (0,9)	0,64 (1,0)	<0,001
Mediana (rang interquartílic)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	

DE, desviació estàndard; GIM, gruix íntima-mitja.



## 6.5. Factors associats a la malaltia arterial subclínica carotídia

### 6.5.1. Factors associats al gruix íntima-mitja

L'anàlisi de regressió lineal de factors associats al GIM carotídi va revelar que les variables associades amb un increment del gruix eren el sexe masculí ( $p < 0,001$ ), l'edat ( $p < 0,001$ ) i la TA sistòlica ( $p = 0,007$ ). En canvi, la prediabetis no va mostrar associació amb el GIM (Taula 10).

Taula 10. Anàlisi de regressió lineal pels factors associats al GIM carotídi.

	<b>Coefficient</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Prediabetis</b>	0,47	-1,23-2,17	0,589
<b>Sexe (masculí)</b>	3,99	1,85-6,14	<0,001
<b>Edat</b>	0,47	0,38-0,56	<0,001
<b>Exposició al tabac</b>	1,31	-0,38-3,00	0,128
<b>Perímetre cintura</b>	0,01	-0,07-0,10	0,738
<b>Colesterol LDL</b>	0,03	-0,00-0,05	0,067
<b>Colesterol HDL</b>	-0,02	-0,08-0,05	0,645
<b>TG</b>	0,00	-0,01-0,01	0,976
<b>FGe</b>	-0,04	-0,11-0,03	0,244
<b>Leucòcits</b>	-0,11	-0,62-0,41	0,683
<b>Urat</b>	-0,13	-1,01-0,75	0,770
<b>TA sistòlica</b>	0,11	0,03-0,19	0,007
<b>TA diastòlica</b>	-0,08	-0,20-0,04	0,206

FGe, filtrat glomerular; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; IC, interval de confiança; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; TA, tensió arterial; TG, triglicèrids.



### 6.5.2. Factors associats a la placa carotídia

L'anàlisi de regressió logística, després de controlar els FRCV convencionals, va mostrar que la presència de placa carotídia s'associava a la prediabetis [OR (*Odds ratio*)=1,64; p=0,034], al sexe masculí (OR=1,94; p=0,026), a l'edat (OR=1,08; p<0,001), a l'exposició al tabac (OR=1,70; p=0,036), al colesterol LDL (OR=1,01; p=0,013) i al recompte de leucòcits (OR=1,18; p=0,022) (Taula 11).

Taula 11. Anàlisi de regressió logística pels factors associats a la placa carotídia.

	<b>Coefficient</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>Prediabetis</b>	1,64	1,04-2,58	0,034
<b>Sexe (masculí)</b>	1,94	1,09-3,49	0,026
<b>Edat</b>	1,08	1,06-1,11	<0,001
<b>Exposició al tabac</b>	1,70	1,04-2,81	0,036
<b>Perímetre cintura</b>	1,02	0,99-1,04	0,216
<b>Colesterol LDL</b>	1,01	1,00-1,02	0,013
<b>Colesterol HDL</b>	1,00	0,98-1,02	0,969
<b>TG</b>	1,00	0,10-1,00	0,580
<b>FGe</b>	1,01	0,99-1,03	0,574
<b>Leucòcits</b>	1,18	1,03-1,37	0,022
<b>Urat</b>	0,95	0,75-1,21	0,696
<b>TA sistòlica</b>	1,02	0,99-1,04	0,158
<b>TA diastòlica</b>	0,10	0,96-1,03	0,811

FGe, filtrat glomerular; HDL, lipoproteïnes d'alta densitat; IC, interval de confiança; LDL, lipoproteïnes de baixa densitat; TA, tensió arterial; TG, triglicèrids.



## **Discussió**

La present Tesi Doctoral revela que els individus amb prediabetis sense malaltia CV clínica prèvia presenten un GIM carotídi incrementat i major prevalença de placa carotídia i de càrrega ateroscleròtica respecte als subjectes amb normoglucèmia. D'altra banda, tot i que la prediabetis no s'ha correlacionat amb el GIM carotídi, aquesta entitat sí que sembla que es comporta com un factor associat a la placa carotídia. Si considerem que la placa carotídia és a la vegada un factor predictor independent de la malaltia CV, les nostres dades suggereixen que, en la nostra població d'estudi, quasi el 38% dels subjectes amb prediabetis tenen un risc molt elevat de desenvolupar malaltia CV.

A continuació, es discuteixen els resultats més rellevants de l'estudi:

### **7.1. Característiques demogràfiques i clíniques de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa**

Aquesta Tesi Doctoral es nodreix dels resultats obtinguts de la cohort observacional i prospectiva de Mollerussa, que inclou una extensa cohort de subjectes adults seleccionats aleatòriament de la població general d'una àrea no urbana com és el Pla d'Urgell. Aquesta comarca de la província de Lleida, situada en una plana a la part occidental de Catalunya, té un clima mediterrani i la seva base econòmica és l'agricultura, la ramaderia, i les activitats industrials i comercials associades a aquests sectors.

Les dades demogràfiques de la nostra cohort assenyalen que la majoria dels participants, quasi el 64%, tenien formació acadèmica tipus educació secundària o mòdul de formació professional, i que gairebé el 69% eren subjectes laboralment actius. Si comparem aquestes dades amb les de l'Institut Nacional d'Estadística (INE), veiem que al conjunt d'Espanya, quasi el 59% de les dones i el 64% dels homes tenen formació acadèmica d'educació secundària o d'educació post secundària no superior (112), i respecte a l'àmbit laboral, en el període del 2011-2014, la taxa d'ocupació a l'estat rondava el 60% (113).

Pel que fa als FRCV, un 41% tenien sobrepès i un 18% obesitat; gairebé un 18% tenien HTA, un 23% dislipèmia i un 4% hipertriglicèridèmia. Aproximadament, el 50% eren fumadors actius o havien estat exposats al tabac en algun moment de la vida.



Existeixen en la literatura abundants estudis publicats que han estudiat la prevalença d'aquests FRCV en diferents poblacions. Per contextualitzar les nostres troballes, ens referirem a les dades que Sánchez (101) va descriure en la seva Tesi Doctoral feta sobre una mostra censal de 293 individus de la província de Lleida i a les de l'estudi REGICOR (114), realitzat en població de la província de Girona. Sánchez va trobar una prevalença d'obesitat del 27%, una prevalença d'HTA del 24%, i la de la hipertriglicèridèmia va ser del 18%. El 54% eren fumadors o havien estat fumadors en el passat. En l'estudi REGICOR, la prevalença d'obesitat va ser del 21%, la d'HTA del 29%, la de dislipèmia un 17%, un 13% presentaven hipertriglicèridèmia i el 35% eren fumadors o exfumadors.

Tot i que amb algunes diferències, la majoria de les nostres dades estan en la línia dels resultats trobats per aquests grups de treball. Cal destacar les desigualtats metodològiques que hi ha tant en el treball de Sánchez com en l'estudi REGICOR respecte al nostre treball. En el primer, hi havia inclosos individus amb DM2 i amb malaltia CV prèvia. El segon es tracta d'un registre poblacional i hospitalari de pacients amb sospita o confirmació d'infart agut de miocardi. Aquestes diferències metodològiques podrien justificar les petites disparitats entre els resultats.

## **7.2. Perfil cardiometabòlic dels subjectes amb prediabetis**

La prevalença de prediabetis en la nostra cohort ha estat del 40,7 %, en la línia dels resultats descrits en altres estudis poblacionals que han utilitzat el criteri de GBA i/o HbA1c de l'ADA del 2010 per fer el diagnòstic. Entre aquests estudis, podem destacar un estudi fet en població xinesa que va descriure una prevalença de prediabetis del 35,7% (115), un estudi fet en població de l'àrea del Carib que va informar d'una prevalença del 44,1% (116), i un estudi fet en població anglesa que va reportar una prevalença del 35,5% (117).

Respecte al perfil cardiometabòlic, no es van trobar diferències significatives en la proporció d'homes i dones entre els dos grups, però els individus amb prediabetis eren d'edat més avançada i amb un pitjor perfil CV pel que fa a l'IMC, al perímetre cintura, a la dislipèmia, a l'HTA, a l'exposició al tabac i a la funció renal. Que els individus amb prediabetis tenen un perfil cardiometabòlic més desfavorable que els individus amb normoglicèmia també ha estat descrit per altres autors (62) (91) (94). En particular, en l'estudi PREDAPS, on van participar 2.022 subjectes d'Espanya, es va avaluar el perfil cardiometabòlic de pacients amb prediabetis agrupats per criteris diagnòstics: els que només complien criteris de GBA (12,6%), els que només complien criteris



d'HbA1c (15,6%) i els que complien ambdós criteris (30,4%), i es va comparar amb individus amb normogluccèmia (41,4%). Els resultats de l'estudi mostren que el risc cardiometabòlic augmenta a mesura que és compleixen més criteris diagnòstics de prediabetis (62), i que l'obesitat abdominal, l'HTA i la dislipèmia són factors de risc modificables que estan associats de forma independent a la prediabetis tant en els homes com en les dones (118) (119).

### **7.3. Prevalença de malaltia arterial subclínica i càrrega ateroscleròtica en els subjectes amb prediabetis**

El resultat obtingut en la present Tesi Doctoral mostren que els individus amb prediabetis tenen un GIM carotídi significament superior al dels individus amb normogluccèmia. En aquest sentit, existeixen en la literatura diversos estudis que han avaluat la diferència de GIM carotídi entre els individus amb prediabetis i els individus amb normogluccèmia. Així, una metaanàlisi de 13 estudis, en què s'utilitzava l'ecografia carotídia per fer la mesura, va mostrar que aquesta diferència era de 0,04 mm (DE 0,012-0,048) (88), xifra que està en la línia de les diferències observades en el nostre estudi (0,05 mm). A més a més, aquesta diferència en el GIM de pacients diagnosticats de prediabetis en comparació amb el de pacients sans s'ha confirmat també en diversos treballs posteriors (89) (90) (94) (120) (121) (122) (123). Així, l'estudi transversal de Zhu *et al.* fet amb 4.786 individus (3.345 amb normogluccèmia i 1.441 amb prediabetis, definida segons criteris de GBA i/o HbA1c) i amb una mitjana d'edat molt similar a la del nostre estudi, va descriure un increment estadísticament significatiu del GIM carotídi en els individus amb prediabetis en comparació amb els que complien criteris de normogluccèmia (94). En aquest sentit també, Di Pino *et al.* va descriure diferències estadísticament significatives en el GIM carotídi després d'avaluar 117 individus amb prediabetis diagnosticada per un TTOG amb 75 grams de glucosa patològic a les 2 h i compararlos amb 97 controls sans (89). Aquestes diferències de GIM entre els individus amb prediabetis i els individus amb normogluccèmia s'han trobat tant en estudis fets en adults sense malaltia CV prèvia (89) (90) (94) (120) (121) (123) (124), com en estudis fets amb adults amb un risc CV intermedi (122) o amb malaltia CV establerta (125). Alguns estudis també suggereixen que el GIM és més elevat en aquells individus amb ITG i/o GBA que en els que compleixen criteris d'HbA1c (120).

Pel que fa a la placa carotídia, en el nostre estudi vam trobar que la prevalença era del 38% entre els individus amb prediabetis i del 20% en els individus amb normogluccèmia. Aquests resultats



coincideixen, tot i que en la part baixa del rang, amb la prevalença reportada per estudis similars fets amb ecografia carotídia que incorporen la placa carotídia juntament amb el GIM per avaluar la malaltia arterial subclínica, que es situa entre el 25-45% en els individus amb prediabetis i entre el 21-34% en aquells amb normogluccèmia (90) (120) (126) (127).

La freqüència dels FRCV varia entre poblacions i àrees geogràfiques (95) (96) (97) (98) (99) (128). En el nostre estudi, el primer fet en una àrea mediterrània no urbana, la prevalença de placa carotídia en subjectes amb prediabetis va ser inferior que l'observada en dos estudis transversals duts a terme en regions del sud d'Europa. En el primer, un estudi de 1.475 individus (850 tenien prediabetis diagnosticada segons criteris d'HbA1c) sense malaltia CV prèvia, seleccionats de la població general d'una àrea urbana, amb una mitjana d'edat de 62 anys, el grup de Mostaza *et al.* va trobar una prevalença de placa carotídia en el grup de prediabetis del 45% i en el grup de normogluccèmia del 34% (90). En el segon estudi, fet amb 6.809 individus sense malaltia CV prèvia, seleccionats de la població general (2.269 tenien prediabetis segons criteris d'HbA1c), Sánchez *et al.* va descriure una prevalença de placa carotídia del 49% en el grup de prediabetis i del 43,5% en el grup control (91). Per contra, la prevalença observada en el nostre estudi va ser més elevada que la registrada en àrees urbanes del Japó i de la Xina (38% vs. 24% i 28%, respectivament) (86) (120) (126) (127) (129). Aquestes dades reportades per estudis fets amb població asiàtica contrasten amb les xifres de l'article publicat recentment per Zhu *et al.*, que descriu en població urbana xinesa una prevalença de placa carotídia en el grup de prediabetis del 37% i en el grup de normogluccèmia del 25,5% (94). Tot i que aquests darrers resultats són molt similars als del nostre estudi, les diferències de les nostres troballes respecte a les dels altres treballs coincideixen amb els estudis epidemiològics publicats, que conclouen l'existència d'un perfil de risc CV baix en poblacions asiàtiques, però no estan en la línia de l'elevada freqüència reportada en les àrees rurals respecte a les urbanes en les poblacions caucàsiques. Aquesta discrepància aparent podria ser explicada per les diferències metodològiques entre els estudis, incloent les característiques de la població d'estudi i/o l'avaluació ecogràfica utilitzada.

En relació amb la població d'estudi, nosaltres vam incloure individus més joves (la mitjana d'edat en el nostre estudi era de 50 anys vs. 57-68 anys en els altres), la qual cosa pot estar clarament associada amb menys risc CV en el nostre estudi (86) (126) (127) (129). A més a més, i el més important, és que el nostre estudi es va dur a terme amb individus de la població general, *a priori* lliures de malaltia CV, mentre que alguns dels estudis revisats inclouen individus amb FRCV o malaltia CV establerta i en ells s'observa, tal com era previsible, una prevalença més elevada de



plaques carotídiess tant en el grup control (entre el 44% i el 53%) com en el grup de prediabetis (entre el 49% i el 79%) (86) (91) (126) (129).

Pel que fa a les diferències en les mesures per ecografia, la definició de placa carotídia sovint varia entre els estudis. Així, la utilització de criteris menys estrictes per definir la placa carotídia pot reduir la sensibilitat d'aquesta prova d'imatge per diagnosticar la placa i això pot conduir que en el grup de prediabetis hi hagi un elevat nombre de subjectes que en realitat serien classificats com a lliures de placa utilitzant criteris més estrictes, com el que hem fet servir en el nostre estudi (90) (120) (127).

En general, i malgrat les diferències metodològiques, són varis els estudis fets amb ecografia carotídia que confirmen els resultats obtinguts en la present Tesi Doctoral, que mostren uns resultats en la línia de la nostra hipòtesi de treball, és a dir, que la presència de placa carotídia està incrementada en els individus amb prediabetis en comparació amb els que presenten normogluccèmia.

Aquesta troballa també està en consonància amb els estudis que utilitzen la RM per avaluar l'ateromatosi carotídia subclínica, que han trobat una prevalença de placa carotídia entre el 16% i el 18% en els controls i entre el 33% i el 35% en els individus amb prediabetis (130) (131). En particular, en l'estudi de casos i controls de Bamberg *et al.* es van avaluar 243 subjectes seleccionats a partir de la població general d'una àrea semi-urbana del sud d'Alemanya. La prediabetis es va diagnosticar segons GBA i/o T\*TOG, i la prevalença de placa carotídia en els individus amb prediabetis va ser del 35% i en els individus controls del 17,5% (131).

Respecte a l'avaluació quantitativa de la càrrega ateroscleròtica, les nostres troballes suggereixen que els individus amb prediabetis presenten de forma més freqüent més d'una placa ateromatosa en el territori carotídi en comparació amb els individus amb normogluccèmia (18% vs. 9,5%). La càrrega ateroscleròtica s'ha avaluat també quantitativament en altres publicacions científiques, en forma d'àrea total de la placa i nombre de territoris afectats (carotídi, coronari i femoral). En aquest sentit, Sánchez *et al.* assenyala que la prediabetis definida segons valors d'HbA1c està associada a un increment significatiu de la càrrega ateroscleròtica a nivell carotídi i femoral en els homes. En canvi, les dones amb prediabetis només presenten un elevat nombre de plaques en el territori carotídi (91). D'altra banda, en aquest mateix estudi, no es van observar diferències estadísticament significatives entre la prediabetis i la normogluccèmia pel que fa a l'àrea total de la placa (91). Respecte al territori coronari, hi ha varis estudis transversals publicats d'individus sense malaltia





CV prèvia, en què s'ha vist que la càrrega ateroscleròtica coronària subclínica avaluada mitjançant TAC és més elevada en individus amb prediabetis diagnosticats segons GBA i HbA1c en comparació amb els controls (86) (132). En la mateixa línia també, en un estudi de cohorts de base poblacional de 2.184 individus sense malaltia CV prèvia, Moebus *et al.* va trobar una prevalença més elevada de càrrega ateroscleròtica coronària en els subjectes amb prediabetis que complien criteris de GBA en comparació amb els subjectes amb normoglicèmia (133). Això no obstant, també hi ha estudis que suggereixen resultats poc concloents, com el de Park *et al.*, un estudi fet amb 6.434 individus coreans, sense malaltia CV prèvia que van accedir de forma voluntària a fer-se una TAC coronària. En aquest treball, la prediabetis es va definir segons valors de GBA i/o HbA1c i aquesta entitat no es va associar a un increment de la càrrega ateroscleròtica coronària (134). En aquest cas, però, cal remarcar -tal i com assenyalen els autors- que l'estudi presenta un important biaix de selecció malgrat que la mostra utilitzada és elevada.

Així, els nostres resultats recolzen la idea que el GIM carotídi, la prevalença de placa carotídia i la càrrega d'aterosclerosi carotídia són més elevades en els individus amb prediabetis que en els que no ho són. Actualment, s'accepta que la presència de placa carotídia i la càrrega ateroscleròtica són predictors independents de malaltia CV i millors predictors d'esdeveniments CV que el GIM (83) (84). Així, tenint en compte aquests resultats, el territori carotídi podria ser el més adient per fer el cribratge de malaltia CV subclínica en els individus amb prediabetis.

#### **7.4. Factors associats al gruix íntima-mitja i a la placa carotídia**

En el nostre estudi, l'edat avançada, el sexe masculí i una TA sistòlica més alta van estar correlacionats positivament amb el GIM carotídi, i l'edat avançada i el sexe masculí també es van associar a la presència de placa. Addicionalment, el colesterol LDL no es va correlacionar amb el GIM, però sí que es va associar a la presència de placa, juntament amb l'exposició al tabac. Les mateixes variables han estat prèviament descrites com a factors associats al GIM i com a factors associats a la placa carotídia en diferents poblacions (135) (136), incloent poblacions que avaluen subjectes amb prediabetis (86) (90) (91) (121) (137).

Pel que fa a la prediabetis, en el nostre estudi no va mostrar correlació amb el GIM, però sí que es va associar a la presència de placa carotídia. En aquest sentit, hi ha estudis que mostren una correlació d'aquesta variable amb el GIM carotídi (86) (90) (120) (121) (137), i d'altres en què no s'observa aquesta correlació (138) (139) (140). En canvi, respecte a la placa carotídia, són més els



estudis que mostren una correlació positiva amb la prediabetis (86) (90) (91) (94) que els que no ho fan (139).

Respecte al GIM carotídi, els nostres resultats van en la mateixa direcció que dos estudis transversals fets en individus asiàtics de la població general, en què la prediabetis es va definir segons criteris de GBA i/o HbA1c (139) (140), i també en la línia d'un estudi transversal fet en població italiana adulta, en què no es va observar correlació independent entre la prediabetis (definida segons GBA i/o HbA1c) i el GIM, però sí que es va observar correlació entre la prediabetis definida segons valors de glucèmia a les 2h d'haver fet un TTOG (138). També es va observar correlació entre la prediabetis i el GIM carotídi en varis estudis transversals fets en població caucàsica que van definir la prediabetis segons GBA, HbA1c i/o TTOG (86) (90) (121) (137).

Les discrepàncies entre els resultats trobats pels diferents estudis podrien ser degudes a les característiques dels individus analitzats, als diferents criteris diagnòstics de prediabetis, a les diferents variables utilitzades per fer els models de regressió, a la limitada reproductibilitat de la mesura del GIM i a la variabilitat entre observadors. En concret, sembla ser que la reproductibilitat de la mesura del GIM depèn de l'experiència del personal que fa l'ecografia (141) (142) i s'ha vist que la variabilitat entre observadors pot ser de fins a 0,2 mm (143).

En general, pel que fa a la placa carotídia, la majoria dels treballs publicats van a favor d'una correlació independent entre la prediabetis i la presència de placa carotídia (86) (90) (91) (94). En aquests estudis, s'ha avaluat la prediabetis segons criteris de GBA i/o HbA1c i la placa carotídia amb ecografia. Aquesta associació entre la prediabetis i la placa carotídia també s'ha observat de forma significativa en un estudi on es va avaluar l'aterosclerosi carotídia amb RM (131).

Aquests resultats reflecteixen que, encara que el GIM i la placa carotídia són dos processos correlacionats, capturen l'impacte de diferents factors. En realitat, el GIM carotídi pot revertir cap a valors normals com a resultat de que millorin alguns paràmetres. Així, mentre l'edat i l'HTA són els principals contribuïdors al GIM carotídi, l'augment del gruix, l'edat i la dislipèmia són els principals predictors de placa carotídia (144) (145). En aquest sentit, les dades de l'estudi de Zhu *et al.* indiquen que el perfil d'aterosclerosi subclínica en els individus amb prediabetis és significativament diferent entre aquells individus que presenten dislipèmia i els que no (94). En altres paraules, els individus amb prediabetis i dislipèmia tenen un risc més elevat d'aterosclerosi subclínica. A més a més, els resultats de Sánchez *et al.* posen de manifest que la prediabetis



s'acompanya d'un increment de l'ateromatosi carotídia només en presència d'altres FRCV, com són la dislipèmia, l'HTA i l'obesitat (91).

Encara més, a aquestes diferències, hi hem d'afegir les trobades en el nostre estudi, segons el qual l'increment de leucòcits s'associa de forma independent a la presència de placa, però no està relacionat amb l'augment del GIM. L'aterosclerosi és una malaltia inflamatòria crònica i la placa ateroscleròtica una manifestació localitzada en què l'acumulació de leucòcits, l'oxidació, la disfunció endotelial i/o la proliferació de les cèl·lules llises hi estan implicats (146). En efecte, estudis epidemiològics han mostrat una correlació positiva entre el recompte de leucòcits i el risc de malaltia CV en individus amb o sense malaltia CV (147). A més a més, el recompte de leucòcits està correlacionat de forma positiva amb els nivells d'HbA1c, i un recompte elevat s'ha associat amb el gruix de la placa subclínica tant a nivell carotídi com aòrtic (148) (149) (150). Finalment, un baix grau d'inflamació crònica és un dels components clau en la DM2, on un augment del recompte de leucòcits s'ha vist que està associat de forma independent amb un increment de la incidència i del risc de patir la malaltia (151) (152). En la mateixa línia, cal també destacar que el recompte de leucòcits sembla que és més elevat en els individus amb prediabetis que en els que presenten normoglicèmia (153) (154), tal i com hem observat en el nostre estudi. Per tant, pot ser que el recompte elevat de leucòcits en els individus amb prediabetis sigui un marcador precoç de malaltia, així com també un marcador d'inici i/o de progressió de plaques ateroscleròtiques significatives i, a la vegada, un marcador d'increment de risc de malaltia CV.

En conjunt, els resultats d'aquesta Tesi Doctoral reforcen la nostra hipòtesi que els individus amb prediabetis tenen un perfil cardiometabòlic més desfavorable que els individus amb normoglicèmia i que l'ateromatosi carotídia subclínica s'associa a un perfil ateroscleròtic de FRCV. Aquests resultats suggereixen que no tots els individus amb prediabetis tindrien el mateix risc de malaltia ateroscleròtica subclínica i, per tant, el mateix risc CV. De la mateixa manera, la definició actual de la prediabetis no reflecteix subfenotips de risc CV ni és predictiva de futures trajectòries metabòliques. Segons un estudi molt recent de la mà de Wagner *et al.*, no tots els individus amb prediabetis tenen el mateix risc de progressió cap a DM2. Així, per exemple, el risc de progressió és més alt en aquells que presenten un GIM més elevat (155). Aquest estudi posa de manifest l'existència d'una heterogeneïtat metabòlica entre els individus amb prediabetis. Tenint en compte aquest fet, estratificar els individus amb prediabetis utilitzant variables clíniques, com la dislipèmia, l'HTA, el recompte de leucòcits, el GIM carotídi o la presència de placa carotídia podria ser útil per identificar aquells subjectes amb un risc CV més elevat.



A manera de conclusió, les xifres elevades de glucosa en l'estat prediabètic són aterogèniques, i condueixen a un dany estructural i funcional en els vasos sanguinis i en els òrgans, particularment al cor, al cervell i als ronyons (156). Tot i això, encara no està clar si fer cribratge de malaltia ateroscleròtica subclínica en aquesta població és apropiat. La confirmació que la proporció de plaques carotídiades és més elevada entre aquests individus que entre els que tenen normoglicèmia és rellevant per a la pràctica clínica diària per diverses raons. En primer lloc, perquè alguns assaigs clínics de nous fàrmacs antidiabètics han demostrat reduir la progressió del GIM en comparació amb el tractament convencional en els individus amb DM2 sense malaltia CV (93) (157) (158) (159). En segon lloc, perquè la mortalitat CV en els subjectes amb prediabetis és estadísticament inferior, si se'ls sotmet a una intervenció dels estils de vida, en comparació amb els que són tractats segons els estàndards. En aquesta línia, en un assaig clínic aleatoritzat publicat recentment en què s'ha avaluat l'efecte de canvis en l'estil de vida (dieta i exercici) en individus amb ITG, els autors han trobat, després de trenta anys de seguiment, una disminució de la mortalitat CV i un increment en l'expectativa de vida en el grup d'intervenció (160). I en tercer lloc, perquè el procediment per fer el cribratge i el diagnòstic de la malaltia ateroscleròtica subclínica és una prova no invasiva, reproducible i sense efectes perjudicials per al pacient (80). D'aquesta manera, amb tota l'evidència existent, sembla apropiat identificar en la pràctica clínica diària aquells individus amb prediabetis que tenen malaltia ateroscleròtica subclínica associada per oferir-los estratègies de prevenció de risc CV més estrictes.

## **7.5. Fortaleses i limitacions**

El present estudi té diverses fortaleses i també limitacions.

La principal fortalesa és que el disseny de l'estudi inclou subjectes adults seleccionats de forma aleatòria i prospectiva de la població general, la qual cosa aporta dades reals de la població d'una àrea no urbana que, fins on arriba el nostre coneixement, no havia estat estudiada prèviament. Que l'estudi tingui un disseny prospectiu ofereix l'oportunitat de seguir els participants a llarg termini a través de registres de salut electrònics i poder realitzar projectes de recerca futurs. Una altra fortalesa és que aquest estudi ha estat dissenyat específicament per estudiar la prediabetis, i també s'han avaluat de forma detallada altres FRCV; a més, l'ecografia carotídia ha estat realitzada segons procediments estandarditzats, per personal entrenat i ha inclòs la mesura del GIM carotídi, la presència de placa i la càrrega ateroscleròtica. Finalment, cal destacar que la taxa de dades perdudes



en l'estudi ha estat inferior al 5%, percentatge que està lluny del 20% de pèrdues màximes recomanades pels estudis de cohorts, la qual cosa garanteix la validesa interna de l'estudi.

Pel que fa a les limitacions, en primer lloc, s'ha de reconèixer un potencial biaix de selecció, ja que la taxa de dones i d'individus de mitjana edat és més elevada entre els subjectes allistats a l'estudi que entre els seleccionats però no reclutats. La influència d'aquest potencial biaix podria estar minimitzada pel fet d'haver considerat la prevalença estimada de prediabetis per calcular la mida mostral; tot i això, no està clar com aquest desequilibri pot impactar en els resultats, ja que tant la GBA com l'HbA1c detecten diferents categories d'individus amb risc. D'una banda la GBA és més freqüent entre el sexe masculí i la seva prevalença tendeix a estabilitzar-se al final de l'edat adulta, mentre que la prevalença de prediabetis segons HbA1c augmenta amb l'edat (el pic màxim és entre els 60 i 74 anys) i no hi ha diferències respecte al sexe (161) (162). D'altra banda, no es va realitzar una segona determinació de GB i d'HbA1c per confirmar el diagnòstic de prediabetis i tampoc es va realitzar el TTOG, que també és un criteri diagnòstic de prediabetis. Això últim no es va fer perquè el TTOG és menys accessible que la GB o l'HbA1c en la pràctica clínica habitual, és menys reproduïble, consumeix més temps de consulta i és econòmicament més costós (40). Tot i que l'ITG és més freqüent que la GBA en moltes poblacions, és més sensible però menys específica per identificar individus amb risc de desenvolupar diabetis (163). Per contra, la determinació de l'HbA1c és més cost-efectiva i millora la sensibilitat de la GB en la detecció precoç d'individus amb elevat risc de desenvolupar DM2 (120) (161). Endemés, mentre els tres paràmetres (GB, HbA1c i TTOG) s'ha vist que prediuen el GIM carotídi, només la GB i l'HbA1c semblen predir la presència de placa carotídia (91) (94) (120) (138) (139). Una altra limitació és que el disseny de la cohort prospectiva de Mollerussa es va centrar en l'avaluació de la prevalença de prediabetis en la població i l'estudi té menys potència estadística per detectar la contribució d'altres factors de risc, com ara el colesterol LDL, al GIM carotídi. Finalment, a causa de les diferències entre els grups ètnics, la generalització dels nostres resultats a totes les poblacions és incerta.



## Conclusions

1. Les persones d'un entorn no urbà del nostre país amb prediabetis i sense malaltia CV prèvia, tenen un GIM carotídi més elevat, més prevalença de placa carotídia, i més càrrega ateroscleròtica en comparació amb els individus amb normogluccèmia.
2. La prediabetis és un factor que s'ha associat a la presència de placa carotídia. En canvi, no ha mostrat associació amb el GIM, com sí que ho han fet el sexe masculí, l'edat i la TA sistòlica.
3. El sexe masculí, l'edat, l'exposició al tabac, el colesterol LDL i el recompte de leucòcits són també factors de risc i marcadors que s'han associat a la presència de placa carotídia subclínica.
4. Les persones amb prediabetis tenen un perfil cardiometabòlic més desfavorable que les que estan en situació de normogluccèmia, això és, són d'edat més avançada, tenen un grau d'adipositat més elevat, més prevalença de dislipèmia i d'HTA, més exposició al tabac i una funció renal més deteriorada.

Els resultats d'aquest estudi observacional posen de manifest que, en els individus d'una àrea no urbana mediterrània, la prediabetis s'ha associat a la presència de plaques ateroscleròtiques carotídies mesurades per ecografia. Això és rellevant per identificar individus d'elevat risc de patir un esdeveniment CV que es podrien beneficiar d'un tractament primari intensiu abans que la malaltia CV aparegués. Es necessiten més estudis prospectius per avaluar la contribució d'altres FRCV en la progressió de la malaltia ateroscleròtica.



## **Rellevància Clínica i línies de futur**

La present Tesi Doctoral aporta coneixent en el camp de la malaltia ateroscleròtica subclínica en els individus amb prediabetis, un camp en què treballen també altres grups de recerca arreu del món i en el qual és important ampliar el coneixement existent, ja que hi ha implícit el risc CV dels individus i les evidències científiques que se n'obtenen poder tenir implicacions en termes de morbimortalitat. Per aquest motiu, és necessari realitzar més estudis de caràcter prospectiu que aportin nous coneixements.

En un futur ens proposem:

1. Avaluar la correlació entre els patrons alimentaris, utilitzant el *semiquantitative food frequency questionnaire* (FFQ) validat per població espanyola, i la malaltia ateroscleròtica subclínica en els individus amb prediabetis, tot comparant-ho amb els que presenten normogluccèmia.
2. Analitzar biomarcadors, com ara la proteïna C reactiva, el fibrinogen, el dímer D, l'homocisteïna, la resistència a la insulina, la sensibilitat a la insulina i la funció de la cèl·lula  $\beta$  pancreàtica, que podrien ser útils com a factors associats a la malaltia ateroscleròtica subclínica en els individus amb prediabetis i que podrien contribuir a estratificar els individus amb prediabetis per identificar aquells subjectes amb un risc CV més elevat.



## Publicacions

Els resultats obtinguts d'aquesta investigació estan descrits en forma de dos articles científics publicats en revistes d'impacte internacional.

### Article 1

**Títol:** Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study

**Autors:** Maria Belén Vilanova, Mireia Falguera, Josep Ramon Marsal, Esther Rubinat, Nuria Alcubierre, Esmeralda Catelblanco, Minerva Granado-Casas, Neus Miró, Àngels Molló, Manel Mata-Cases, Josep Franch-Nadal, Dídac Mauricio

**Revista:** BMJ Open. 2017; 7(6): e015158

**Factor d'impacte:** 2,496

**Categoria:** Medicine. Cohort profile

**Quartil:** Q2 (JCR 2017)

**DOI:** 10.1136/bmjopen-2016-015158





# BMJ Open Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study

María Belén Vilanova,<sup>1</sup> Mireia Falguera,<sup>1</sup> Josep Ramon Marsal,<sup>2,3,4,5</sup>  
Esther Rubinat,<sup>6,7,8</sup> Núria Alcubierre,<sup>9</sup> Esmeralda Catelblanco,<sup>6,7,10</sup>  
Minerva Granado-Casas,<sup>6</sup> Neus Miró,<sup>11</sup> Àngels Molló,<sup>12</sup> Manel Mata-Cases,<sup>6,7,13</sup>  
Josep Franch-Nadal,<sup>6,7,14</sup> Didac Mauricio<sup>6,7,10</sup>

**To cite:** Vilanova MB, Falguera M, Marsal JR, *et al.* Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015158. doi:10.1136/bmjopen-2016-015158

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015158>).

Received 11 November 2016  
Revised 8 April 2017  
Accepted 2 May 2017



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Dr Didac Mauricio;  
[didacmauricio@gmail.com](mailto:didacmauricio@gmail.com)

## ABSTRACT

**Purpose** The Mollerussa prospective cohort was created to study pre-diabetes in a population-based sample from the primary care setting in the semirural area of Pla d'Urgell in Catalonia (Spain). The aims of the study were to assess the prevalence of pre-diabetes in our population, the likelihood to develop overt diabetes over time and to identify risk factors associated with the progression of the condition.

**Participants** The cohort includes 594 subjects randomly selected between March 2011 and July 2014 from our primary care population, who were older than 25 years, consented to participate and did not have a recorded diagnosis of diabetes.

**Findings to date** At baseline, we performed a clinical interview to collect demographic, clinical and lifestyle (including a nutritional survey) characteristics; carotid ultrasound imaging to assess subclinical cardiovascular disease was also performed, and a blood sample was collected, with an overall <5% rate of missing data. An additional blood draw was performed 12 months after initial recruitment to reassess laboratory results in patients initially identified as having pre-diabetes, with an 89.6% retention rate. Several studies investigating various hypotheses are currently ongoing.

**Future plans** All subjects recruited during the cohort creation will be followed long-term through annual extraction of data from health records stored in the electronic Clinical station in Primary Care database. The Mollerussa cohort will thus be a sound population-based sample for multiple future research projects to generate insights into the epidemiology and natural history of pre-diabetes in Spain.

## INTRODUCTION

According to the American Diabetes Association (ADA), diabetes is broadly classified into four categories: type 1 diabetes mellitus (T1DM), type 2 diabetes mellitus (T2DM), gestational diabetes and specific types of diabetes due to other causes.<sup>1</sup> However, there is a group of individuals that, in spite of having higher than normal glucose levels,

## Strengths and limitations of this study

- The Mollerussa cohort contains data from subjects with pre-diabetes identified in a primary care setting that were collected prospectively during 12 months, minimising recall bias.
- There was a potential selection bias, with higher rates for women and middle-aged among enlisted subjects than among eligible but not enlisted subjects, which will be minimised through a weighting process during the analyses.
- Subjects will be followed long-term through annual extraction of data included in the individuals' electronic medical records, a design that will minimise losses to follow-up.
- The long-term follow-up will allow the accurate estimation of time trends and clinical features associated with progression from pre-diabetes to overt diabetes
- A potential limitation of the long-term follow-up is that it will rely on data that may be incomplete or inconsistently measured between subjects

do not meet criteria for diabetes, a condition referred to as pre-diabetes.

There are different definitions of pre-diabetes, but the most common one, the ADA criteria, considers one of the following instances<sup>1</sup>: (a) impaired fasting plasma glucose (IFG), defined as fasting plasma glucose (FPG) between 100 and 125 mg/dL (5.6–5.9 mmol/L); or (b) impaired glucose tolerance (IGT), defined as a 2-hour plasma glucose value after a 75g oral glucose tolerance test (OGTT) between 140 and 199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L); or (c) glycated haemoglobin (HbA1c) levels between 5.7% and 6.4% (39–46 mmol/mol).

The prevalence of pre-diabetes varies across countries and depending on the parameter used for the estimations. Based solely on IGT, its worldwide prevalence among adults has been estimated by the International Diabetes





Open Access



Federation to be 6.7% in 2015, with half of them (50.1%) younger than 50 years.<sup>2</sup> In England, solely based on HbA1c levels, the prevalence was 35.5% among the adult population in 2011<sup>3</sup>; in Spain, isolated IFG and isolated IGT were present in 3.4% and 2.9%, respectively, and combined IFG-IGT in 2.2% of the adult population in 2010<sup>4</sup>; and in the USA, using the ADA definition (HbA1c levels or IFG or IGT) the prevalence was as high as 38% in 2012.<sup>5</sup>

Understanding the epidemiology and natural history of pre-diabetes has become a health priority, in particular at the primary care setting, because it is a source of avoidable morbidity and mortality. First, individuals with IFG and/or IGT have a clinical phenotype that resembles patients with T2DM, as they tend to be older, have a higher body mass index (BMI), have more frequent insulin resistance and dyslipidaemia and have higher arterial blood pressure (BP) than people with normal glucose tolerance.<sup>6</sup> Second, people with pre-diabetes are at increased risk of developing diabetes: according to the ADA, up to 70% of them will eventually develop overt diabetes<sup>7</sup>; the annual incidence of progression to diabetes is around 5%–10% depending on the population characteristics and the definition of pre-diabetes; 6%–9% in subjects with isolated IFG, 4%–6% in those with isolated IGT, up to 15%–19% among those with both IFG and IGT<sup>8,9</sup> and subjects with HbA1c levels from 5.7% to <6.5% have a 7.5-year predicted risk of 43.1% for incident diabetes.<sup>10</sup> Finally, individuals with pre-diabetes are at increased risk of cardiovascular disease (CVD) and premature mortality: a meta-analysis found that the risk of CVD is increased regardless of type of blood glucose assessment in comparison to subjects with normoglycaemia<sup>11</sup>; and another recent meta-analysis found that risks of all-cause and CVD mortality compared with normoglycaemic subjects were increased in individuals with pre-diabetes with ADA defined IFG, IGT or both criteria combined, although not with isolated IFG.<sup>12</sup>

Based on epidemiological and clinical evidence, it is important from a prediction and prevention perspective to target segments of the population with metabolic and cardiovascular (CV) signatures associated with an increased risk of developing diabetes and CVD.<sup>1</sup> The Mollerussa cohort was designed to identify undiagnosed diabetes or pre-diabetes in the adult primary care population from a semirural area of Catalonia (Spain), and to further obtain extensive epidemiological, clinical (including subclinical atherosclerotic disease) and lifestyle data. In the following phases, the cohort will be run as prospective observational studies involving identified at-risk individuals to determine the progress over time regarding risk factors, incident diabetes, incidence of CV events, rates of hospitalisation and global mortality.

## COHORT DESCRIPTION

Mollerussa is a prospective observational cohort study conducted in Pla d'Urgell, a semirural area of Catalonia (Spain), among subjects from the general population

with healthcare coverage from the Catalan Institute of Health (Institut Català de la Salut).

Based on an estimated prevalence of pre-diabetes in the area of Lleida of 11% (10%–19%) in 2011,<sup>13</sup> we initially calculated that we would need a representative sample of 940 adults considering a 95% CI and a margin of error of  $\pm 2\%$ . However, literature published after the initiation of the recruitment phase, using HbA1c levels and ADA criteria, reported pre-diabetes prevalence between 35.5% and 38%.<sup>3,5</sup> Using this datum, a random sample of 505 subjects was sufficient to assess an estimated prevalence of about 30% with a 95% CI and a margin of error of  $\pm 4\%$ .

## Recruitment

Using the electronic Clinical station in Primary Care (eCAP) health records database implemented in all primary care centres in Catalonia, a code number was given to each registered adult. During the recruitment phase, 24666 registered health records met inclusion criteria, namely subjects older than 25 years and attending any Primary Healthcare Centre in the same health area in Pla d'Urgell (box 1; figure 1); among them, 2226 random individuals (about 5% of the total number of individuals registered at each centre) were contacted by telephone (up to three attempts) and invited to participate (figure 1). Randomisation was carried out using a randomiser programme (SPSS software V.16.0 for Windows; SPSS), following the principles of simple random sampling.

Main exclusion criteria (box 1) included a previous diagnosis of diabetes (T1DM, T2DM and any specific subtype of diabetes), and subjects on treatment with oral antidiabetic drugs to avoid the inclusion of individuals with actual diabetes but optimal glycaemic control, or even without diabetes but using metformin as treatment for other conditions. Based on their willingness to join the study and exclusion criteria, a total of 602 subjects were recruited and subsequently invited for an appointment, of whom four withdrew consent and, for four, we did not obtain any baseline laboratory data, therefore giving a final study population of 594 subjects.

## Data collection

The research plan included a first phase involving two visits to the primary healthcare centre for baseline screening, a second phase conducted 12 months after the baseline visits and a third phase of long-term follow-up of the cohort.

### First phase or baseline screening

The following variables were collected/explored by trained research staff in the first visit to the subject's primary healthcare centre: (a) Sociodemographic variables: age; gender; education level according to the International Standard Classification of Education<sup>14</sup>; sector of working activity (primary, secondary or manufacturing, tertiary or services); self-perceived work activity (minimum, light, moderate, heavy); report on





**Box 1 Summary of inclusion and exclusion criteria**

**Inclusion criteria**

Age  $\geq 25$  years  
 Attended a primary health care centre in the area

**Exclusion criteria**

Patient information about having diabetes provided in the first contact or existing ICD-10 code of diabetes (E11, E14 or E13) registered by a physician or confirmed based on clinical data:

- ▶ HbA1c  $\geq 6.5\%$
- ▶ IGT: 2-hour plasma glucose in the 75g OGTT  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L)
- ▶ IFG: FPG  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/L)

Specific subtypes of diabetes other than T1DM and T2DM:

- ▶ Gestational diabetes
- ▶ Genetic defect of beta-cell action
- ▶ Genetic defect in insulin action
- ▶ Diseases of the exocrine pancreas (eg, pancreatitis, haemochromatosis, pancreatic cancer, cystic fibrosis)
- ▶ Endocrinopathies (eg, Cushing's syndrome, glucagonoma, somatostatinoma, hyperthyroidism, pheochromocytoma, acromegaly)
- ▶ Chemical-induced diabetes
- ▶ Diabetes secondary to infections
- ▶ Autoimmune diabetes

Use of oral antidiabetic drugs: metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sulfonylureas and glitazones

Presence of cardiovascular disease:

- ▶ Previous hospitalisation to treat heart disease
- ▶ Heart failure
- ▶ Left bundle branch block or second degree atrioventricular block
- ▶ Aortic stenosis
- ▶ Systolic BP  $> 180$  mm Hg or diastolic BP  $> 105$  mm Hg

Cancer treated in the preceding 5 years, except non-melanoma skin cancers (basal-cell and squamous-cell carcinoma)

Kidney disease, defined as plasma creatinine  $\geq 1.4$  mg/dL in men and  $\geq 1.3$  mg/dL in women or proteinuria  $> 2+$

Anaemia, defined as haematocrit  $< 36\%$  in men and  $< 33\%$  in women  
 Hepatitis, defined as transaminases more than 10 times the upper the limit of normal

Gastrointestinal diseases (pancreatitis, irritable bowel disease and inflammatory bowel disease)

Recent abdominal surgery

Chronic pulmonary obstructive disease requiring domiciliary oxygen therapy

Chronic infectious diseases (eg, HIV, active tuberculosis, HBV and HCV)

Use of systemic glucocorticoids or beta blockers

Major psychiatric disorder with psychotic symptoms

BP, blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; HbA1c, glycated haemoglobin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICD, International Classification of Diseases; IFG, impaired fasting plasma glucose; IGT, impaired glucose tolerance; OGTT, oral glucose tolerance test; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

physical activity according to the Spanish-validated International Physical Activity Questionnaire<sup>15</sup>; family history of hypertension, dyslipidaemia, hypertriglyceridaemia, diabetes mellitus and acute myocardial infarction or angina pectoris; personal history of hypertension, dyslipidaemia, hypertriglyceridaemia, alcohol consumption and

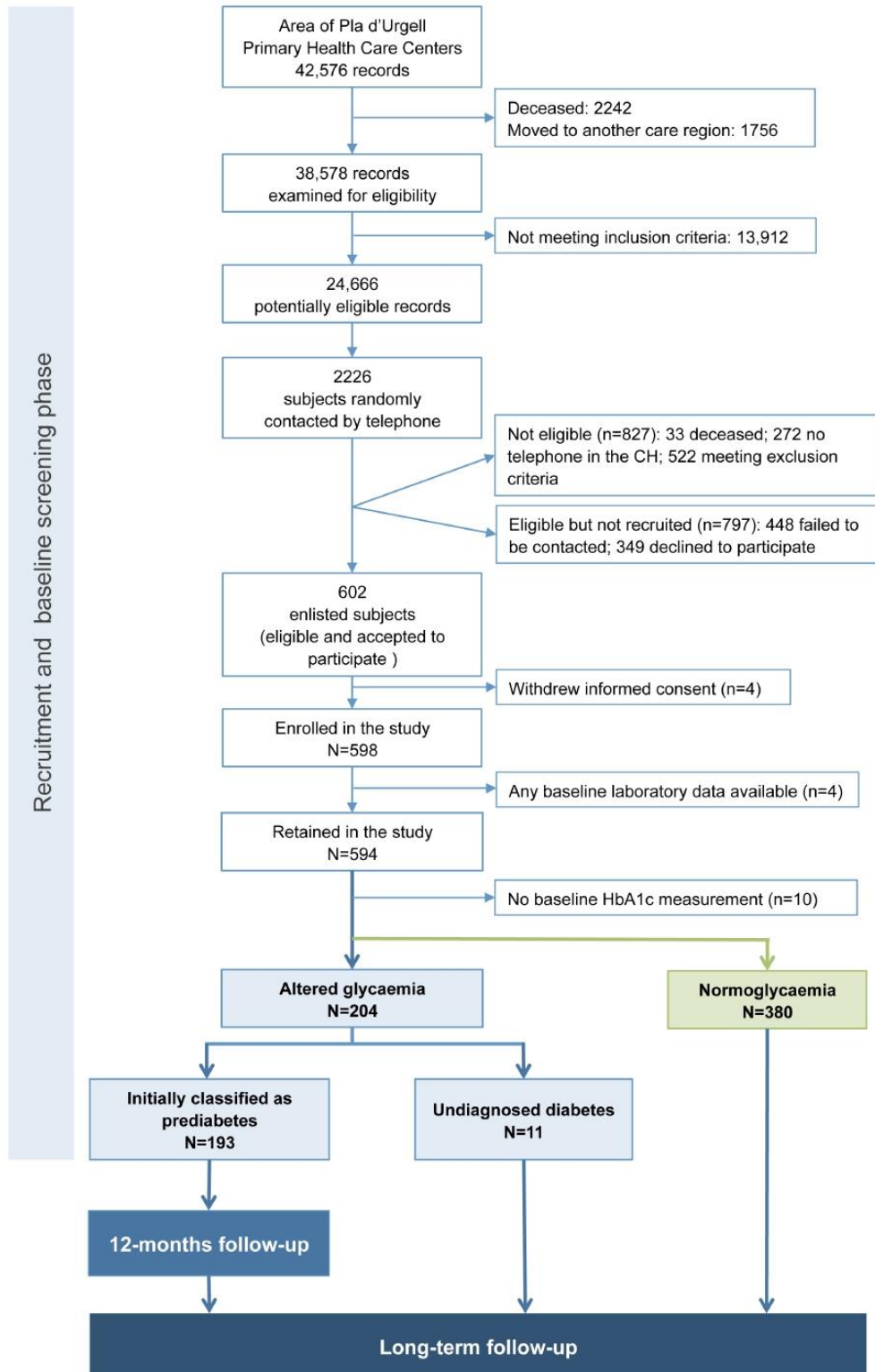
smoking habit as reported by the patient; and current medication. (b) Anthropometric measures and physical examination: BP recorded according to the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines<sup>16</sup>; heart rate; body weight; waist circumference; and calculation of BMI. (c) Nutritional survey: food intake was assessed using a Spanish-validated version of the semiquantitative Food Frequency Questionnaire<sup>17</sup>; and we estimated the degree of adherence to the traditional Mediterranean diet through the Mediterranean Diet score.<sup>18</sup> (d) Carotid ultrasound imaging to measure intima-medial thickness and to assess the presence of carotid atherosclerotic plaques as previously described.<sup>19</sup> Briefly, both carotids were examined following a standardised operational procedure and the Mannheim consensus,<sup>20</sup> consisting of a cross-sectional view of the common, bulb and internal segments of the carotid arteries to identify atherosclerotic plaques (defined as a focal encroachment into the lumen of the carotid), and an online average measurement of the carotid intima-media thickness (c-IMT) of these three areas, with values of c-IMT above 1.5 mm considered as plaques.<sup>21</sup>

In a second appointment, the following laboratory measurements were obtained in fasting conditions: complete blood count, lipid, liver, kidney and thyroid profile. The study of glycaemia included the measurement of FPG and HbA1c. According to the ADA HbA1c criteria,<sup>1</sup> patients were classified into three groups: (1) without glucose metabolism disorders (HbA1c  $< 5.7\%$ ), (2) with pre-diabetes (HbA1c between 5.7% and 6.4%) or with undiagnosed diabetes (HbA1c  $\geq 6.5\%$ ). When the investigator detected a case of undiagnosed diabetes, the individual was re-contacted and advised to visit a general practitioner at his/her corresponding primary healthcare centre.

The baseline assessment will allow a first estimation of the prevalence of pre-diabetes in our population, its associated factors, and whether these subjects also have a higher prevalence of subclinical carotid atherosclerosis (and are therefore at high risk of CVD) compared with normoglycaemic subjects. Moreover, it will build on previous estimates of the prevalence of undiagnosed diabetes in primary healthcare in Catalonia.<sup>22</sup>

**Second phase or short-term follow-up**

Twelve months after the baseline visits, subjects initially fulfilling pre-diabetes criterion underwent a second visit to perform another blood draw to reassess the laboratory results. This was based on the ADA recommendation to repeat testing in the absence of unequivocal hyperglycaemia.<sup>1</sup> Based on re-evaluated HbA1c levels, those subjects with HbA1c levels between 5.7% and 6.4% were confirmed as pre-diabetes; those with a subsequent increase from pre-diabetes values at baseline to HbA1c  $\geq 6.5\%$  after 12 months were considered as incident diabetes (and as well re-contacted and advised to visit a general practitioner); and those with a further decrease



**Figure 1** Mollerussa study flow chart. CH, clinical history; HbA1c, glycated haemoglobin.





from pre-diabetes values at baseline to HbA1c <5.7% after 12 months as regression to normoglycaemia, although they will be followed up to rule out a temporary improvement, and thus a false case of regression to normal mean HbA1c values.

The 12-month follow-up will give a real estimation of pre-diabetes prevalence, valuable information on the 1-year probability of progression to diabetes and which risk factors were relevant to the further development of the disease (eg, metabolic traits and lifestyle).

#### Third phase or long-term follow-up

In addition to the 12-month follow-up, we also plan to follow all subjects enrolled in the Mollerussa cohort annually through cross-sectional extraction of data stored in the primary care electronic medical records of the eCAP database.<sup>23</sup> This is based on the ADA recommendation to follow pre-diabetes in asymptomatic adults yearly.<sup>1</sup> We will extract data for the following variables: any diagnosis of T2DM (International Classification of Disease (ICD-10) codes E11 or E14)<sup>22</sup>; time since diagnosis; estimated glomerular filtration rate using the Modified Diet in Renal Disease formula; standardised HbA1c values, using the most recent value of the preceding 12 months; presence of CVD, including coronary artery disease (ICD-10 codes I20, I21, I22, I23 or I24), stroke (ICD-10 codes I63, I64, G45 or G46) and peripheral artery disease (ICD-10 code I73.9); risk factors, including BMI (most recent value in the last 12 months), cholesterol levels (total, low-density lipoproteins or LDL-cholesterol and high-density lipoproteins or HDL-cholesterol; most recent value in the last 12 months), BP (systolic and diastolic mean value in the last 12 months); and data on prescribed glucose-lowering, lipid-lowering, antihypertensive and antithrombotic medications. This information will be supplemented with data registered in the Conjunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias (Set of Minimum Basic Data Set of Hospital Admissions),<sup>24</sup> which records all admissions to public and private hospitals in the region and contains information on diagnostics, procedures and discharge reports.

With this additional longitudinal approach, we will be able to obtain the patient's data on progression to overt diabetes and/or initiation of antidiabetic treatment over time (if directly related to diabetes). This is important because besides the annualised incidence rate of progression to diabetes, the time course progression of dysglycaemia has not been studied at large. From the few available studies, the mode of onset of diabetes in subjects with pre-diabetes follows a non-linear pattern, with a rapid rather than gradual onset of diabetes over a 3-year time.<sup>25</sup> Moreover, we will be able to obtain data on the incidence of other diabetes-associated chronic conditions also present at the pre-diabetes stages, such as nephropathy, neuropathy or retinopathy; the incidence of macrovascular complications over time; the likelihood of initiation of hypoglycaemic agents among progressors; rates and cause of hospitalisations; and overall mortality.

This study was approved by the Ethics Committee of the Primary Healthcare University Research Institute (Institut d'Investigació en Atenció Primària, IDIAP) Jordi Gol (PI2/043), and all patients signed a written informed consent form prior to participation. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964).

#### FINDINGS TO DATE

The Mollerussa study completed its recruitment phase between August 2011 and July 2014, and the 12-month short-term follow-up in July 2015. The enlisted sample (n=602) was different from the eligible but not enlisted population (n=784) in terms of gender and age (table 1); the enlisted sample had a significantly higher proportion of women (58.6% vs 44.0%; p<0.001), and was older (mean age 48.1 years vs 45.7 years; p<0.001).

Demographic characteristics of participants who provided a blood sample during the first phase (baseline visit) are summarised in table 2.

After the first phase, the rate of missing data was less than 5% across variables of interest (table 3), which is far below the 20% maximum recommended lost to follow-up

**Table 1** Age and gender characteristics between subjects eligible but not enlisted and subjects eventually enlisted in the Mollerussa cohort

	Eligible but not enlisted			Enlisted (n=602)
	Failed to be contacted (n=448)	Declined to participate (n=349)	All (n=797)	
<b>Gender (female), n (%)</b>	181 (40.4)	170 (48.7)	351 (44.0)	353 (58.6)*
<b>Age, years, mean (SD)</b>	44 (15.0)	47.9 (16.3)	45.7 (15.7)	48.1 (13.4)†
<b>Age group, years, n (%)</b>				
<40	218 (48.7)	140 (40.1)	358 (44.9)	168 (28.2)
40–60	160 (35.7)	125 (35.8)	285 (35.8)	315 (52.9)
>60	70 (15.6)	84 (24.1)	154 (19.3)	113 (19.0)

\* $\chi^2$  test, p<0.001.

†Kruskal-Wallis non-parametric test, p<0.001.



Open Access



**Table 2** Demographic characteristics of study population enrolled in the Mollerussa cohort

Characteristic	Total valid N	Statistic
<b>Gender, women, n (%)</b>	594	347 (58.4)
<b>Age, years, mean (SD)</b>	594	50.6 (13.3)
<b>Weight, kg, mean (SD)</b>	574	73.1 (14.5)
<b>Waist, cm, mean (SD)</b>	573	94.2 (12.5)
<b>Body mass index, kg/m<sup>2</sup>, mean (SD)</b>	573	26.3 (4.7)
<25.0, n (%)		236 (41.2)
25.0–29.9, n (%)		235 (41.0)
≥30.0, n (%)		102 (17.8)
<b>Education level, n (%)</b>	575	
Not even primary school		24 (4.2)
Completed primary school		122 (21.2)
Secondary/high school		366 (63.7)
Graduate or higher		63 (11)
<b>Work activity, n (%)</b>	572	
Employed		393 (68.7)
Unemployed		65 (11.4)
Disability		12 (2.1)
Retired		102 (17.8)
<b>Hypertension, n (%)</b>	571	102 (17.9)
<b>Dyslipidaemia, n (%)</b>	571	131 (22.9)
<b>Hypertriglyceridaemia, n (%)</b>	554	22 (4.0)
<b>Smokers, n (%)</b>	594	
Current		152 (25.6)
Former		148 (24.9)
<b>Alcohol consumption, n (%)</b>	573	286 (49.9)

rate in a cohort study.<sup>26</sup> Twelve months after the baseline screening, we obtained a second blood draw from 89.6% of subjects found to have altered glycaemia levels at baseline (n=193 excluding undiagnosed diabetes), a

**Table 3** Summary of missing data for variables recorded during the first and second phase of the Mollerussa cohort

Variable of interest	Missing data, n (%)
<b>First phase (baseline screening); n=594</b>	
No clinical interview	17 (2.9)
No nutritional survey	28 (4.7)
No carotid echography	17 (2.9)
No laboratory results	0 (0.0)
No HbA1c measurement	10 (1.7)
No sample for biobank	22 (3.7)
<b>Second phase (12 months follow-up); n=193</b>	
No laboratory results	20 (10.4)

HbA1c, glycated haemoglobin.

retention rate also indicating acceptable validity of the results (table 3; figure 1).

We are currently in the phase of longitudinal follow-up of all subjects with subjects identified during the first and second phase (figure 1), and developing protocols for the analyses to explore hypotheses on different features of the epidemiology and natural history of pre-diabetes in our primary care setting. The first paper from the Mollerussa project (now in preparation) will describe results derived from the short-term follow-up of the cohort, namely the prevalence of pre-diabetes and undiagnosed diabetes, the clinical and demographic profile of patients with pre-diabetes versus those with normal glycaemic levels, a first estimation of the annual incidence of overt diabetes among subjects with pre-diabetes and the metabolic, CV and life-style disease-associated conditions.

### STRENGTHS AND LIMITATIONS

The main strength of the Mollerussa cohort is that it includes adult patients from primary care health centres prospectively collected, and the opportunity to follow participants in the long term through healthcare electronic registries, which ensures that it will be of use for multiple future research projects. The combined short-term prospective and long-term longitudinal design has both advantages and limitations.

The prospective phase (baseline screening and 12-month short-term follow-up) prevents recall bias because the risk for diabetes was assessed before the onset of the disease, and the measurement of events in a temporal sequence allows for causes to be distinguished from effects. However, we must acknowledge a potential selection bias, since we had higher rates of women and middle-aged subjects among enlisted people than among eligible but not enlisted subjects. The influence of this potential bias will be minimised through a weighting process on the prevalence estimates, although how this original unbalance may impact the results is not clear, because IFG and HbA1c detect different categories of individuals as being at risk: IFG is substantially more common among men, and its prevalence tends to plateau in middle age, while the prevalence of pre-diabetes using HbA1c increases with age (maximum peak in those aged 60–74 years) but does not differ by gender.<sup>27 28</sup> Finally, we did not perform an OGTT among enrolled individuals. Although IGT is more common than IFG in most populations, it is more sensitive but slightly less specific for identifying people who will develop diabetes.<sup>29</sup> Additionally, the OGTT has low reproducibility and it is inconvenient in terms of costs and time consumption.<sup>30</sup> Conversely, HbA1c measurement is cost-effective and improves the sensitivity of FPG in the detection of early T2DM in high-risk individuals.<sup>28 31</sup>

On the other hand, the longitudinal, long-term phase has the advantage that cohort membership is not dependent on continuing to visit the practice from which the members were recruited. While the main strength is that





this will minimise losses to follow-up, the primary limitation is that it will rely on data that may be incomplete or inconsistently measured between subjects. An additional advantage of this design is that, since the latency from pre-diabetes to overt diabetes may be longer than the initial 12 months follow-up,<sup>95</sup> the long-term follow-up will allow a more accurate estimation of the time trends (cumulative incidences) and clinical features associated with progression to diabetes.

### COLLABORATION

The Mollerussa study is open to future joint studies with external study groups. Investigators with an interest in hypotheses related to pre-diabetes are welcome to contact a member of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) to submit a joint study proposal to the Scientific Committee of the institution. The group will consider these proposals if they are in accordance with the study objectives, and do not overlap with other studies already under way. If accepted, a formal written agreement will be established with the collaborative group.

### Author affiliations

<sup>1</sup>Primary Health Care Centre Igualada Nord, Consorci Sanitari de l'Anoia, Servei Català de la Salut, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Unitat de Suport a la Recerca, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Lleida, Spain

<sup>3</sup>Epidemiology Unit of the Cardiovascular Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Departament de Pediatrics, Obstetrics and Ginecologia, and Preventive Medicine, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain

<sup>6</sup>Unitat de Suport a la Recerca Barcelona Ciutat, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

<sup>7</sup>CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

<sup>8</sup>Faculty of Nursing and Physiotherapy, University of Lleida, Lleida, Spain

<sup>9</sup>Avantmèdic, & Centre Mèdic Pla d'Urgell, Mollerussa, Lleida, Spain

<sup>10</sup>Department of Endocrinology and Nutrition, Health Sciences Research Institute & University Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>11</sup>Primary Health Care Centre Tàrraga, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Lleida, Spain

<sup>12</sup>Primary Health Care Center Guissona, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Lleida, Spain

<sup>13</sup>Primary Health Care Center La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Sant Adrià de Besòs, Spain

<sup>14</sup>Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

**Correction notice** This paper has been amended since it was published Online First. Owing to a scripting error, some of the publisher names in the references were replaced with 'BMJ Publishing Group'. This only affected the full text version, not the PDF. We have since corrected these errors and the correct publishers have been inserted into the references.

**Acknowledgements** We acknowledge Mònica Gratacòs and Amanda Prowse for providing support in the manuscript preparation and editing. CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases is an initiative from Instituto de Salud Carlos III (Plan Nacional de I+D+I and Fondo Europeo de Desarrollo Regional).

**Contributors** MF, JRM and DM conceived and designed the study; MBV, JF-N, and AM participated in the study design; MBV, MF, ER, NA, MG-C, NM and AM collected the data; EC built and managed the database; JRM managed the database, contributed to data cleaning, performed the statistical analyses and contributed

to interpretation of the data; MBV, DM, JF-N and MM-C wrote the manuscript. All authors critically reviewed the manuscript and approved the final version to be published.

**Funding** This study was funded by Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol). The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis and interpretation of the data; or preparation, review or approval of the manuscript.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P12/043).

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data sharing statement** This article describes the establishment of a longitudinal cohort and early findings, and full results will be submitted for peer-reviewed publication in due course. The authors are willing to share unpublished data with interested parties upon request because they contain identifying human information and are unsuitable for public deposition. Requests may be made to the corresponding author (didacmauricio@gmail.com).

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

### REFERENCES

1. ADA. American Diabetes Association. 2. classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:S13–S22.
2. IDF. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 7th ed, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/>. (accessed Sept 2016).
3. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, et al. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4:e005002.
4. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88–93.
5. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA* 2015;314:1021–9.
6. Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:667–75.
7. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753–9.
8. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:305–12.
9. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279–90.
10. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, et al. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Am J Prev Med* 2011;40:11–17.
11. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147–55.
12. Huang Y, Cai X, Chen P, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med* 2014;46:684–92.
13. Sánchez V. *El síndrome metabólico en Lleida desde Una perspectiva clínico-epidemiológica*. Department of Medicine, University of Lleida, 2011. Doctoral thesis. <https://repositori.udl.cat/handle/10803/31999?show=full>. (accessed 08 Oct 2016).
14. ISCED. OECD/Eurostat/UNESCO Institute for Statistics. *ISCED 2011 Operational Manual: guidelines for Classifying National Education Programmes and Related Qualifications*. Paris: OECD Publishing, 2011.



Open Access



15. Roman-Viñas B, Serra-Majem L, Hagströmer M, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity in a spanish population. *Eur J Sport Sci* 2010;10:297–304.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
17. Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. In: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, eds. *Nutrición Y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2nd ed. Barcelona: Masson-Elsevier, 2006:199–220.
18. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599–608.
19. Rubinat E, Marsal JR, Vidal T, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:E1–E7.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75–80.
21. Karim R, Hodis HN, Detrano R, et al. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol* 2008;102:825–30.
22. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, et al. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? A population-based study in Catalonia, Spain. *Endocrinol Nutr* 2016;63:440–8.
23. Bolibar B, Fina Avilés F, Morros R, et al. [SIDAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin* 2012;138:617–21.
24. Generalitat de Catalunya Servei Català de la Salut. Registre del conjunt mínim bàsic de dades dels hospitals d'aguts (CMBD-HA). Especificacions de la validació de les dades, 2010. <http://www20.gencat.cat/>. (accessed 07 Oct 2016).
25. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:228–33.
26. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:2234–42.
27. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, et al. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care* 2010;33:2190–5.
28. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29:1619–25.
29. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19:708–23.
30. Gossain VV, Aldasouqi S. The challenge of undiagnosed pre-diabetes, diabetes and associated cardiovascular disease. *Int J Diabetes Mellit* 2010;2:43–6.
31. Perry RC, Shankar RR, Fineberg N, et al. HbA1c measurement improves the detection of type 2 diabetes in high-risk individuals with nondiagnostic levels of fasting plasma glucose: the Early Diabetes Intervention Program (EDIP). *Diabetes Care* 2001;24:465–71.





*Correction: Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study*

Vilanova MB, Falguera M, Marsal JR, *et al.* Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: the prospective Mollerussa cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015158. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015158

The name of the sixth author should be 'Castelblanco' instead of 'Catelblanco'.

**Open Access** This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

*BMJ Open* 2017;7:e015158corr1. doi:10.1136/bmjopen-2016-015158corr1



CrossMark



Article 2

**Títol:** Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population

**Autors:** Maria Belén Vilanova, Josep Franch-Nadal, Mireia Falguera, Josep Ramon Marsal, Sílvia Canivell, Esther Rubinat, Neus Miró, Àngels Molló, Manel Mata-Cases, Mònica Gratacòs, Esmeralda Castelblanco, Dídac Mauricio

**Revista:** J Clin Med. 2020; 9(7): 2139

**Factor d'impacte:** 3,303

**Categoria:** Medicine, General & Internal

**Quartil:** Q1 (JCR 2020)

**DOI:** 10.3390/jcm9072139



Article

## **Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population**

Maria Belén Vilanova <sup>1,2,†</sup> , Josep Franch-Nadal <sup>3,4,5,6,†</sup>, Mireia Falguera <sup>2,7</sup>,  
Josep Ramon Marsal <sup>8,9,10</sup>, Sílvia Canivell <sup>4,11</sup> , Esther Rubinat <sup>2,3,12</sup> , Neus Miró <sup>13</sup>,  
Àngels Molló <sup>2,7,14</sup>, Manel Mata-Cases <sup>3,4,15</sup> , Mònica Gratacòs <sup>4</sup> ,  
Esmeralda Castelblanco <sup>3,4,16,\*</sup> and Dídac Mauricio <sup>3,4,16,17,\*</sup>

- <sup>1</sup> Primary Health Care Center Igualada Nord, Consorci Sanitari de l'Anoia, Servei Català de la Salut, 08700 Igualada, Barcelona, Spain; mbvilanova@gmail.com
- <sup>2</sup> Biomedical Research Institute of Lleida, University of Lleida, 25198 Lleida, Spain; mireiafalguera@hotmail.com (M.F.); rubinatesther@gmail.com (E.R.); angelsmollo@gmail.com (À.M.)
- <sup>3</sup> CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Barcelona, Spain; josep.franch@gmail.com (J.F.-N.); manelmatacases@gmail.com (M.M.-C.)
- <sup>4</sup> DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), 08006 Barcelona, Spain; scanivell@gmail.com (S.C.); monica.gratacos@gmail.com (M.G.)
- <sup>5</sup> Department Medicine, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain
- <sup>6</sup> Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 08001 Barcelona, Spain
- <sup>7</sup> Primary Health Care Center Cervera, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Cervera, 25200 Lleida, Spain
- <sup>8</sup> Unitat de Suport a la Recerca, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), 25198 Lleida, Spain; joseprmarsal@yahoo.es
- <sup>9</sup> Epidemiology Unit of the Cardiovascular Service, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain
- <sup>10</sup> CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Barcelona, Spain
- <sup>11</sup> Primary Health Care Center Sant Martí de Provençals, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 0820 Barcelona, Spain
- <sup>12</sup> Department of Nursing and Physiotherapy, University of Lleida; Research Group of Health Care (GRECS), Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, 25003 Lleida, Spain
- <sup>13</sup> Primary Health Care Center Tàrraga, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 25300 Tàrraga, Lleida, Spain; miro.vallve@gmail.com
- <sup>14</sup> Primary Health Care Center Guissona, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 25210 Guissona, Lleida, Spain
- <sup>15</sup> Primary Health Care Center La Mina, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, 08930 Barcelona, Spain
- <sup>16</sup> Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau and Sant Pau Biomedical Research Institute, 08041 Barcelona, Spain
- <sup>17</sup> Faculty of Medicine, University of Vic (UVic/UCC), 08500 Vic, Spain
- \* Correspondence: esmeraldacas@gmail.com (E.C.); didacmauricio@gmail.com (D.M.); Tel.: +34-935565661 (E.C.); +34-935565661 (D.M.)
- † These authors contributed equally to this study.

Received: 30 May 2020; Accepted: 6 July 2020; Published: 7 July 2020



**Abstract:** This was a prospective, observational study to compare the burden of subclinical atherosclerosis as measured by carotid ultrasonography in a cohort of subjects with prediabetes vs. subjects with normal glucose tolerance (NGT) from a non-urban Mediterranean population.



Atherosclerosis was assessed through carotid intima-media thickness (c-IMT), the presence/absence of carotid plaques, and plaque number. Among 550 subjects included, 224 (40.7%) had prediabetes. The mean c-IMT and the prevalence of carotid plaque were significantly higher in the prediabetes group compared to the NGT group (0.72 vs. 0.67 mm,  $p < 0.001$ ; and 37.9% vs. 19.6%;  $p < 0.001$ , respectively). Older age, male gender, and increased systolic blood pressure were positively correlated with c-IMT and were independent predictors of the presence of plaques. In contrast, prediabetes and low-density lipoprotein (LDL)-c were predictors of the presence of plaque (odds ratio [OR] = 1.64; 95% confidence interval [CI] = 1.05–2.57;  $p = 0.03$  and OR = 1.01; 95% CI = 1.00–1.02;  $p = 0.006$ , respectively) together with tobacco exposure and the leukocyte count (OR = 1.77; 95% CI = 1.08–2.89;  $p = 0.023$  and OR = 1.20; 95% CI = 1.05–1.38;  $p = 0.008$ , respectively). In a non-urban Mediterranean population, prediabetes was associated with established subclinical carotid atherosclerosis. These findings could have implications for the prevention and treatment of CV risk in these subjects before the first symptoms of cardiovascular disease appear.

**Keywords:** prediabetes; cardiovascular risk assessment; carotid atherosclerosis; carotid ultrasound; intima-media thickness; carotid plaques; observational study

## 1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is a multifactorial condition that is the result of a complex interaction between genetic predisposition and well-recognized cardiovascular (CV) risk factors such as diabetes mellitus [1]. Indeed, it is well established that patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a two- to four-fold increased risk of atherosclerotic CVD, and they have a poorer prognosis in terms of CV morbidity and mortality than subjects without diabetes [2]. Moreover, in prediabetes, which is not a clinical entity per se but an intermediate metabolic state between normoglycemia and diabetes, there is an increased risk of developing overt T2DM and CVD [3]. This is mainly because it is frequently accompanied by traditional CV risk factors such as obesity, dyslipidemia, and hypertension [4]. Some studies suggest that the development of atherosclerosis begins during the prediabetes state, long before T2DM is established and occurs concurrently with progression from normoglycemia to prediabetes and from prediabetes to overt T2DM [5]. However, since the diagnosis of prediabetes and T2DM is often delayed, macrovascular complications may already be present at the moment of the diagnosis of diabetes [6].

The thickening of the intima-media precedes the development of atherosclerotic plaques, and this interface is well depicted by ultrasound (US) imaging [7]. The measurement of carotid intima-media thickness (c-IMT) through US is a non-invasive method able to detect and quantify subclinical atherosclerosis and atherosclerotic burden in the arterial system [8]. Moreover, US can also identify the presence of carotid artery plaque, which represents later stages of atherosclerosis; carotid artery plaque is an independent predictor of CVD, and its assessment can improve the CVD risk stratification on top of the traditional risk factors [9]. Of note, carotid plaque burden is highly predictive of the development of later CV complications, and the mere presence of carotid plaque is more predictive of adverse CV outcomes than high c-IMT alone [10,11].

We have previously shown that, in subjects with T2DM without clinical CVD, the frequency and burden of subclinical atherosclerotic disease assessed through carotid US is increased compared to nondiabetic subjects [12]. Additionally, prospective US-imaging studies have consistently shown greater severity of carotid atherosclerosis in prediabetic subjects compared to non-diabetic individuals, with reports of increased c-IMT, increased prevalence of carotid plaques, and increased presence of carotid stenosis [5,13–20]. However, apart from the qualitative assessment of the carotid plaque (i.e., present or absent), the quantitative assessment of plaque burden through the number of plaques,





plaque thickness, or plaque area has rarely been assessed. This is relevant because each measure may reflect different atherosclerotic phenotypes [21].

Geographical differences in urban vs. rural settings may influence the prevalence of CV risk factors that may be reflected in the prevalence of atherosclerotic plaque. For instance, the risk of long-term coronary heart disease (CHD) is higher in Northern Europe than in Mediterranean Southern Europe for the same levels of cholesterol and systolic blood pressure [22,23]. Moreover, the burden of CV risk factors is higher in rural areas than in urban areas not only in Spain but also in the rest of Europe and in the USA [24–26]. Conversely, the prevalence of CHD is lower in Asian populations (in particular in the rural setting) than in Caucasian populations, probably due to a lesser sensitivity to CV risk factors in terms of lifestyle and genetic factors [27].

Based on potential population and geographic differences, we aimed to prospectively assess the prevalence and burden of carotid plaques in prediabetic subjects compared to normoglycemic individuals from a non-urban area in a Mediterranean region that has not been studied previously. For this purpose, we used the Mollerussa cohort, which consists of a representative sample of healthy adults from a local county, the Pla d'Urgell in Catalonia (Spain).

## 2. Experimental Section

### 2.1. Study Population

The Mollerussa study is a prospective observational cohort study that was conducted between August 2011 and July 2015 in a non-urban area of Catalonia (Spain) among subjects from the general population. Details of the study and the protocol have been described previously [28,29]. Briefly, the study randomly selected 2226 subjects  $\geq 25$  years of age who were attended by any of the Primary Healthcare centers in the area of Pla d'Urgell (Catalonia, Spain). Subjects with a previous diagnosis of diabetes (T1, T2, or any specific subtype), treated with oral glucose-lowering drugs, or metformin for other conditions were excluded. Moreover, the study excluded subjects who had CVD (i.e., a diagnosis of heart disease, heart failure, and aortic stenosis), or who were considered to have hypertension or dyslipidemia (i.e., if they were using anti-hypertensive or lipid-lowering medications). Out of the 594 subjects initially recruited based on their willingness to participate, fulfillment of inclusion criteria, and availability of baseline glycemia measurements, the study finally assessed 583 individuals. This study included the initial cohort with available US-imaging data ( $n = 550$ ). The study protocol was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Primary Health Care University Research Institute (IDIAP) Jordi Gol (P12/043). An informed consent form was signed for all the study participants.

### 2.2. Measures and Data Collection

As previously described, data on sociodemographic variables and anthropometric measures were recorded at baseline [28]. Moreover, laboratory parameters were obtained, and patients were classified into two groups based on glycemic status according to the fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin (A1C) ADA criteria [30]: (1) normal glucose tolerance (NGT) group, namely subjects with FPG  $< 100$  mg/dL ( $< 5.6$  mmol/L) and/or A1C  $< 5.7\%$ , and (2) prediabetes group, including those with FPG between 100 mg/dL and  $< 126$  mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) and/or A1C between 5.7% and  $< 6.5\%$ . Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula as described previously [29].

Each study participant underwent a US study conducted by the multidisciplinary Unit for Detection and Treatment of Atherothrombotic Disease (UDETMA) from the Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida, Spain). The US was used to assess both carotids to measure c-IMT and carotid plaques following the standardized operational procedure and the Mannheim consensus [7]. This included a cross-sectional view of the common, bulb, and internal segments of both carotid arteries (CCA, BC, and ICA, respectively). In addition, atheromatous carotid plaque was defined as a focal



encroachment into the arterial lumen, with online average c-IMT values in these three areas above 1.5 mm considered plaques [31].

### 2.3. Statistical Analysis

Descriptive data are presented as the mean and standard deviation (SD) for continuous outcomes, or number and percentage (%) for categorical outcomes. Student's t-test and analysis of variance (ANOVA) were used to analyze the differences of means between the different groups. Chi-square test was used for categorical outcomes. We performed multivariate linear and logistic regression models adjusting for sex, age, tobacco exposure, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic blood pressure, waist as a measure of adiposity, urate, kidney function as eGFR and leukocytes to determine the predictors of c-IMT and carotid plaques, respectively. All significance tests were 2-tailed, and values of  $p < 0.05$  were considered significant. All analyses were conducted using the Bioconductor package of the free R statistical programming language version 3.3.1 [32].

### 3. Results

Overall, 40.7% patients were diagnosed as having prediabetes ( $n = 224$ ) and 59.3% ( $n = 326$ ) NGT. The main characteristics of each group are shown in Table 1. There were no significant differences in the proportion of men/women between groups, but subjects with prediabetes were older and had a poorer CV risk profile in terms of adiposity ( $p < 0.001$ ), dyslipidemia and hypertension ( $p = 0.002$ ), tobacco exposure and kidney function ( $p < 0.001$ ). In addition, the leukocyte count was higher in the prediabetic group ( $p = 0.033$ ).

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the subjects included in the study.

	All Subjects	NGT	Prediabetes	<i>p</i> -Value
Sample size, N (%)	550	326 (59.3%)	224 (40.7%)	
Gender (women), n (%)	321 (58.4)	190 (58.3)	131 (58.5)	0.963
Age (years), mean (SD)	50.1 (13)	47.3 (12.8)	54.3 (12.2)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	26.1 (4.5)	25.3 (4.3)	27.3 (4.5)	<0.001
Waist (cm), mean (SD)	93.8 (12.2)	91.8 (12.0)	96.7 (12.0)	<0.001
Tobacco exposure, n (%)	283 (51.5%)	162 (49.7%)	121 (54%)	<0.001
FPG (mg/dL), mean (SD)	90.8 (10.3)	86.6 (7.0)	97 (11.2)	<0.001
A1C (%), mean (SD)	5.5 (0.4)	5.2 (0.3)	5.8 (0.3)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	65 (11.8%)	27 (8.3%)	38 (17%)	0.002
Total-c (mg/dL), mean (SD)	201 (36.2)	197.8 (38.3)	205.7 (32.4)	0.006
HDL-c (mg/dL), mean (SD)	58.7 (14.7)	58.7 (14.8)	58.8 (14.4)	0.911
LDL-c (mg/dL), mean (SD)	122 (30.7)	119.4 (31.3)	125.6 (29.4)	0.010
Triglycerides (mg/dL), mean (SD)	107.2 (80.9)	104.5 (90.8)	111 (63.7)	0.070
Hypertension (%), n (%)	84 (15.3)	37 (11.3)	47 (21)	0.002
SBP (mmHg), mean (SD)	122 (16.7)	119.2 (16.3)	125.9 (16.5)	<0.001
DBP (mmHg), mean (SD)	76.8 (10.1)	75.7 (10.1)	78.4 (9.9)	0.001
Creatinine (mg/dL), mean (SD)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.412
eGFR (ml/min), mean (SD)	94.2 (15.1)	96.7 (14.1)	90.6 (15.8)	<0.001
Serum urate (mg/dL), mean (SD)	4.9 (1.3)	4.8 (1.2)	5 (1.3)	0.056
ALT (U/L), mean (SD)	20.4 (17.4)	20.4 (20.5)	20.3 (11.5)	0.190
Leukocytes ( $\times 10^9/L$ ), mean (SD)	6.6 (1.7)	6.4 (1.6)	6.8 (1.8)	0.033

A1C, glycated hemoglobin; ALT, alanine transaminase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FPG, fasting plasma glucose; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; NGT, normal glucose tolerance; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; Total-c, total cholesterol.



### 3.1. Carotid-IMT and Plaque Burden

The mean c-IMT in the total cohort was 0.69 mm (SD = 0.1), and it was significantly higher in the prediabetes group compared to the NGT group (0.72 vs. 0.67 mm,  $p < 0.001$ , Table 2). The overall prevalence of atherosclerotic carotid plaque was 27.1%, and it was present in a higher proportion of subjects with prediabetes than in the NGT group (37.9% vs. 19.6%,  $p < 0.001$ ). In the overall population, 14% of individuals had one plaque, while 13.1% had multiple plaques (Table 2). This percentage also varied according to the glycemic status, with a higher proportion of subjects with one or multiple plaques in the prediabetes group (19.6% and 18.3%, respectively) than in the NGT group (10.1% and 9.5%, respectively,  $p < 0.001$ , Table 2).

**Table 2.** Carotid intima-media thickness (c-IMT) and plaque burden among patients with prediabetes or normal glucose tolerance.

	All Subjects	NGT	Prediabetes	<i>p</i> -Value
c-IMT, mm, mean (SD)	0.69 (0.1)	0.67 (0.1)	0.72 (0.1)	<0.001
Presence of carotid plaque, n (%)				
No plaque	401 (72.9)	262 (80.4)	139 (62.1)	<0.001
Significant plaque	149 (27.1)	64 (19.6)	85 (37.9)	<0.001
Subjects with 1 plaque	77 (14)	33 (10.1)	44 (19.6)	<0.001
Subjects with multiple plaques	72 (13.1)	31 (9.5)	41 (18.3)	<0.001
Number of carotid plaques				
Mean (SD)	0.47 (0.9)	0.36 (0.9)	0.64 (1.0)	<0.001
Median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)	

c-IMT, carotid intima-media thickness; IQR, interquartile range; NGT, normal glucose tolerance; SD, standard deviation.

### 3.2. Predictors of c-IMT and Atherosclerotic Plaque Burden

The linear regression analysis for the predictors of c-IMT revealed that the only variables associated with increased thickness were male gender ( $p < 0.001$ ), older age ( $p < 0.001$ ), and elevated systolic blood pressure ( $p = 0.007$ ), but not prediabetes (Table 3). The logistic regression analysis (after controlling for conventional atherosclerotic risk factors) showed that the presence of any carotid plaque was associated with prediabetes (OR = 1.64,  $p = 0.034$ ), male gender (OR = 1.94,  $p = 0.026$ ), older age (OR = 1.08,  $p < 0.001$ ), tobacco exposure (OR = 1.70,  $p = 0.036$ ), LDL-cholesterol (OR = 1.01,  $p = 0.013$ ), and leukocyte count (OR = 1.18,  $p = 0.022$ ) (Table 4). Further information on the univariate analysis of carotid plaque presence is shown in Table S1.

**Table 3.** Linear regression analysis for the predictors of c-IMT.

	Coefficient	95% CI	<i>p</i> -Value
Prediabetes	0.47	−1.23–2.17	0.589
Gender, male	3.99	1.85–6.14	<0.001
Age	0.47	0.38–0.56	<0.001
Tobacco exposure	1.31	−0.38–3.00	0.128
Waist	0.01	−0.07–0.10	0.738
LDL cholesterol	0.03	−0.00–0.05	0.067
HDL cholesterol	−0.02	−0.08–0.05	0.645
Triglycerides	0.00	−0.01–0.01	0.976
eGFR	−0.04	−0.11–0.03	0.244
Leukocytes	−0.11	−0.62–0.41	0.683
Serum urate	−0.13	−1.01–0.75	0.770
Systolic blood pressure	0.11	0.03–0.19	0.007
Diastolic blood pressure	−0.08	−0.20–0.04	0.206

CI, confidence interval; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimate glomerular filtration rate.





**Table 4.** Logistic regression analysis for the predictors of carotid plaques.

	OR	95% CI	p-Value
Prediabetes	1.64	1.04–2.58	0.034
Gender, male	1.94	1.09–3.49	0.026
Age	1.08	1.06–1.11	<0.001
Tobacco exposure	1.70	1.04–2.81	0.036
Waist	1.02	0.99–1.04	0.216
LDL cholesterol	1.01	1.00–1.02	0.013
HDL cholesterol	1.00	0.98–1.02	0.969
Triglycerides	1.00	0.10–1.00	0.580
eGFR	1.01	0.99–1.03	0.574
Leukocytes	1.18	1.03–1.37	0.022
Serum urate	0.95	0.75–1.21	0.696
Systolic blood pressure	1.02	0.99–1.04	0.158
Diastolic blood pressure	0.10	0.96–1.03	0.811

OR, odds ratio; CI, confidence interval; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

#### 4. Discussion

Our study reveals that subjects with prediabetes from a non-urban population had an increased c-IMT and prevalence and burden of carotid plaques compared to NGT subjects. However, although prediabetes was not correlated with c-IMT, this entity was an independent predictor of plaque burden. Considering that carotid plaque is in turn an independent predictor of CVD, our data suggest that, in our study population, almost 38% of patients with prediabetes are at a very high risk of developing CVD.

The mean c-IMT difference between subjects with prediabetes and subjects with normoglycemia reported by a meta-analysis of 13 studies using US imaging was 0.04 mm (SD, 0.012–0.048) [13]. This figure has been confirmed in further studies, and it is also in line with the difference observed in our study (0.05 mm) [14–16,18]. Regarding carotid plaques, our research found that the prevalence was 38% among subjects with IGT and 20% in the NGT group. These figures agree, albeit in a low range, with the prevalence reported by similar US imaging studies that incorporated carotid plaque assessment in addition to c-IMT, ranging between 25–45% in IGT subjects and between 21–34% in NGT subjects [15–17,33].

The frequency of CV risk factors varies between populations and geographical areas [22–27]. In our study, the first to be conducted in a Mediterranean non-urban area, the prevalence of carotid plaque in prediabetes was lower than that observed in two other studies conducted in an urban area or in general population of Southern European regions (38% vs. 45–49%) [16,20]. In contrast, the reported frequency in urban areas of Japan and China was higher than that in our study (24–28% vs. 38%) [5,15,17,33,34]. These differences match previous epidemiologic studies of a lower CV risk profile in Asian populations, but do not agree with the higher frequency reported in rural vs. urban areas in Caucasian populations. This apparent discrepancy could be explained by methodological differences between studies, including the characteristics of the studied population and/or of the carotid US measures assessed. Regarding the study population, we included subjects younger than those of previous similar studies (mean age 50 years in our study vs. 57–68 years in others), which may be clearly associated with a lower CV risk in our case. Moreover, and most importantly, our study was conducted on subjects from the general population a priori free of CVD, while reports assessing individuals with CV risk factors or established CVD observed a much higher prevalence of carotid plaques in both control and prediabetic groups (44–53% and 49–79%, respectively) [5,17,20,34]. Regarding differences in US measurements, the definition of carotid plaque frequently varies between studies. For instance, the use of less strict criteria to consider carotid plaque might have resulted in lower sensitivity for the diagnosis of carotid plaque, which could have led to a higher number of subjects being classified as plaque-free in some studies [15,33]. Overall, and despite methodological differences, independent US imaging studies confirm our results that carotid plaque burden (both presence and number of plaques)





is increased among subjects with prediabetes compared with those with normoglycemia. This is also in agreement with studies conducted using magnetic resonance (MRI), which have found a prevalence between 16–18% in control subjects and 33–35% in subjects with prediabetes [35,36].

In our study, older age, male gender, and increased systolic blood pressure were positively correlated with c-IMT and older age and male gender were independent predictors of plaque presence. Additionally, prediabetes and LDL-cholesterol levels were not correlated with c-IMT, but they were predictors of the presence of plaque together with tobacco exposure. The same variables have been previously shown as predictors of c-IMT and the same ones as predictors of the presence of carotid plaque in different populations [37,38], including those assessing subjects with prediabetes [5,16,18–20]. These results may reflect the fact that, although c-IMT and plaque are correlated processes, they capture the impact of different factors; in actuality, c-IMT may reverse to normal values as a result of improvements in some factors. Indeed, while age and hypertension are primary contributors to c-IMT, thickening, age and dyslipidemia are the main predictors of carotid plaque [21,39]. Adding to these differences, our study showed that increased leukocytes independently predicted the presence of plaque but was not related to increased c-IMT. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease, and plaque a localized manifestation of it where leukocyte recruitment, oxidation, endothelial dysfunction, and/or smooth cell proliferation are involved [40]. Indeed, epidemiological studies have shown a positive correlation between white blood cell (WBC) count and the risk of CVD in subjects with or without CVD [41]. Moreover, WBC count is positively correlated with A1C levels, and elevated count has been associated with carotid and aortic plaque thickness in subclinical atherosclerosis [42–44]. Finally, low-grade chronic inflammation is a key component of T2DM, where an increased WBC count has been reported as independently associated with increased incidence and risk of the disease [45,46]. Of note, WBC counts have also been reported to be higher in subjects with IGT than in normoglycemic subjects [47,48], as also observed in our study. It is therefore possible that elevated leukocyte count in subjects with prediabetes may be an early marker of disease and of initiation or progression of significant atherosclerotic plaques, in turn leading to an increased risk of CVD.

Although it is beyond dispute that subjects with prediabetes are at increased risk for CVD, it remains unclear whether screening for subclinical atherosclerosis in this subpopulation is appropriate. The confirmation that the proportion of carotid plaques is higher among these individuals than in normoglycemic subjects is relevant in daily clinical practice for several reasons. Firstly, because some clinical trials on new antidiabetic treatments (e.g., dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; DPP-4) have shown to attenuate c-IMT progression compared with conventional treatment in subjects with T2DM and no CVD [21]. Secondly, because of the evidence that CV mortality in people with IGT is statistically lower if they undergo lifestyle intervention instead of being treated as per standard of care [49]. Considering all of the evidence, it would seem appropriate to identify subjects with prediabetes with associated subclinical atherosclerosis in daily clinical practice to enforce more stringent CV prevention strategies for them.

This study has some strengths and limitations worth mentioning. The main strength is the prospective, population-based design, which reflects real-world data from a non-urban area not previously studied. Moreover, it was specifically designed to detect prediabetes and, besides the careful evaluation of traditional CV risk factors, the US carotid imaging was based on standardized clinical procedures, conducted by trained staff, and included the plaque burden in the c-IMT measurements. One limitation of the study is that the FPG and A1C tests were performed only once, and we did not conduct the oral glucose tolerance test (OGTT) as a criterion for prediabetes definition. The latter is because OGTT is less accessible than FPG or A1C in clinical practice, has low reproducibility, and is inconvenient in terms of costs and time consumption [50]. However, while all three glycemic indices (A1C, FPG, and OGTT) have been shown to predict c-IMT, only FPG seems to predict the presence of carotid plaques [15]. Another limitation is that the design of the Mollerussa Cohort Study was focused on the evaluation of different primary endpoints, i.e., the prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in that particular population. Furthermore, the current study may not have



sufficient power to detect the contribution of some risk factors, such as LDL, to c-IMT thickening. In addition, prospective studies are needed to properly address the contribution of all CV risk factors to the progression of atherosclerotic disease.

## 5. Conclusions

The results of this observational study support that, in subjects from a non-urban Mediterranean area, prediabetes predicts the presence of atherosclerotic plaques as measured by US-imaging. This is relevant for identifying individuals at a high risk of subclinical atherosclerotic disease, who could benefit from intensive preventive treatment before clinical CVD appears.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2139/s1>, Table S1: Univariate analysis of for the presence of plaque presence in the whole study group.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.F. and D.M.; Data curation, M.B.V., N.M. and À.M.; Formal analysis, J.R.M. and E.C.; Investigation, M.B.V., M.F., E.R. and D.M.; Supervision, D.M.; Visualization, M.G.; Writing—original draft, M.B.V., J.F.-N., S.C., M.G., E.C.; Writing—review & editing, M.B.V., J.F.-N., J.R.M., S.C., E.R., N.M., À.M., M.M.-C., M.G., E.C. and D.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), the Carlos III National Institute of Health (grant numbers PI15/0625 and PI18/0328) and European Regional Development Fund. CIBER for Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM) are an initiative of ISCIII, Spain.

**Acknowledgments:** This project was developed in the context of the programme “Doctorat en Medicina de la Universitat de Lleida”, University of Lleida. The authors acknowledge Amanda Prowse (Lochside Medical Communications Ltd.) for support in editing the paper.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## References

1. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corra, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [PubMed]
2. Shah, A.D.; Langenberg, C.; Rapsomaniki, E.; Denaxas, S.; Pujades-Rodriguez, M.; Gale, C.P.; Deanfield, J.; Smeeth, L.; Timmis, A.; Hemingway, H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2015**, *3*, 105–113. [CrossRef]
3. Tabak, A.G.; Herder, C.; Rathmann, W.; Brunner, E.J.; Kivimaki, M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet* **2012**, *379*, 2279–2290. [CrossRef]
4. Huang, Y.; Cai, X.; Chen, P.; Mai, W.; Tang, H.; Huang, Y.; Hu, Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. *Ann. Med.* **2014**, *46*, 684–692. [CrossRef]
5. Scicali, R.; Giral, P.; Gallo, A.; Di Pino, A.; Rabuazzo, A.M.; Purrello, F.; Cluzel, P.; Redheuil, A.; Bruckert, E.; Rosenbaum, D. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis* **2016**, *255*, 102–108. [CrossRef]
6. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe.* *Lancet* **1999**, *354*, 617–621. [CrossRef]
7. Touboul, P.J.; Hennerici, M.G.; Meairs, S.; Adams, H.; Amarenco, P.; Bornstein, N.; Csiba, L.; Desvarieux, M.; Ebrahim, S.; Hernandez Hernandez, R.; et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis.* **2012**, *34*, 290–296.





8. Baber, U.; Mehran, R.; Sartori, S.; Schoos, M.M.; Sillesen, H.; Muntendam, P.; Garcia, M.J.; Gregson, J.; Pocock, S.; Falk, E.; et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: The BioImage study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 1065–1074. [[CrossRef](#)]
9. Amato, M.; Veglia, F.; de Faire, U.; Giral, P.; Rauramaa, R.; Smit, A.J.; Kurl, S.; Ravani, A.; Frigerio, B.; Sansaro, D.; et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis* **2017**, *263*, 412–419. [[CrossRef](#)]
10. Inaba, Y.; Chen, J.A.; Bergmann, S.R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* **2012**, *220*, 128–133. [[CrossRef](#)]
11. Paraskevas, K.I.; Sillesen, H.H.; Rundek, T.; Mathiesen, E.B.; Spence, J.D. Carotid Intima-Media Thickness Versus Carotid Plaque Burden for Predicting Cardiovascular Risk. *Angiology* **2019**, *71*, 108–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Rubinat, E.; Marsal, J.R.; Vidal, T.; Cebrian, C.; Falguera, M.; Vilanova, M.B.; Betriu, A.; Fernandez, E.; Franch, J.; Mauricio, D. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Cardiovasc. Nurs.* **2016**, *31*, E1–E7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Brohall, G.; Schmidt, C.; Behre, C.J.; Hulthe, J.; Wikstrand, J.; Fagerberg, B. Association between impaired glucose tolerance and carotid atherosclerosis: A study in 64-year-old women and a meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2009**, *19*, 327–333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Di Pino, A.; Scicali, R.; Calanna, S.; Urbano, F.; Mantegna, C.; Rabuazzo, A.M.; Purrello, F.; Piro, S. Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA(1c) according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1447–1453. [[CrossRef](#)]
15. Toulis, K.A.; Jiang, C.Q.; Hemming, K.; Nirantharakumar, K.; Cheng, K.K.; Lam, T.H.; Thomas, G.N. Glycated Hemoglobin, Albuminuria and Surrogate Markers of Macrovascular Disease in Adults Without Diabetes: The Guangzhou Biobank Cohort Study, Cardiovascular Disease Subcohort. *Can. J. Diabetes* **2018**, *42*, 245–250.e1. [[CrossRef](#)]
16. Mostaza, J.M.; Lahoz, C.; Salinero-Fort, M.A.; de Burgos-Lunar, C.; Laguna, F.; Estirado, E.; Garcia-Iglesias, F.; Gonzalez-Alegre, T.; Cornejo-Del-Rio, V.; Sabin, C.; et al. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A cross-sectional population study. *Atherosclerosis* **2015**, *242*, 377–382. [[CrossRef](#)]
17. Yan, Z.; Liang, Y.; Jiang, H.; Cai, C.; Sun, B.; Qiu, C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese elderly people living in a rural community. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2014**, *12*, 269–276. [[CrossRef](#)]
18. Gateva, A.; Assyov, Y.; Gatev, T.; Kamenov, Z. Endothelial dysfunction and intima media thickness are selectively related to the different carbohydrate disturbances across the glucose continuum. *Arch. Physiol. Biochem.* **2019**, *125*, 430–434. [[CrossRef](#)]
19. Bulut, A.; Avci, B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)* **2019**, *98*, e17805. [[CrossRef](#)]
20. Sanchez, E.; Betriu, A.; Lopez-Cano, C.; Hernandez, M.; Fernandez, E.; Purroy, F.; Bermudez-Lopez, M.; Farras-Salles, C.; Barril, S.; Pamplona, R.; et al. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: A cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc. Diabetol.* **2019**, *18*, 154. [[CrossRef](#)]
21. Katakami, N.; Matsuoka, T.A.; Shimomura, I. Clinical utility of carotid ultrasonography: Application for the management of patients with diabetes. *J. Diabetes Investig.* **2019**, *10*, 883–898. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Panico, S.; Mattiello, A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2010**, *20*, 379–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kromhout, D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutr.* **2001**, *4*, 441–457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Barnett, E.; Halverson, J. Disparities in premature coronary heart disease mortality by region and urbanicity among black and white adults ages 35–64, 1985–1995. *Public Health Rep.* **2000**, *115*, 52–64.
25. Sergeev, A.V. Racial and rural-urban disparities in stroke mortality outside the Stroke Belt. *Ethn. Dis.* **2011**, *21*, 307–313. [[CrossRef](#)]
26. Martell-Claros, N.; Abad-Cardiel, M.; Álvarez-Álvarez, B.; García-Donaire, J.A. Blood pressure control and cardiovascular risk among rural and urban population in Spain. *Hipertens. Riesgo Vasc.* **2014**, *31*, 88–95. [[CrossRef](#)]



27. Jiang, C.Q.; Lam, T.H.; Lin, J.M.; Liu, B.; Yue, X.J.; Cheng, K.K.; Tomlinson, B.; Wong, K.S.; Cheung, B.M.; Thomas, G.N. An overview of the Guangzhou biobank cohort study-cardiovascular disease subcohort (GBCS-CVD): A platform for multidisciplinary collaboration. *J. Hum. Hypertens.* **2010**, *24*, 139–150. [[CrossRef](#)]
28. Vilanova, M.B.; Falguera, M.; Marsal, J.R.; Rubinat, E.; Alcubierre, N.; Castelblanco, E.; Granado-Casas, M.; Miro, N.; Mollo, A.; Mata-Cases, M.; et al. Prevalence, clinical features and risk assessment of pre-diabetes in Spain: The prospective Mollerussa cohort study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e015158. [[CrossRef](#)]
29. Falguera, M.; Vilanova, M.B.; Alcubierre, N.; Granado-Casas, M.; Marsal, J.R.; Miro, N.; Cebrian, C.; Molló, A.; Franch-Nadal, J.; Mata-Cases, M.; et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in the Mollerussa prospective observational cohort study in a semi-rural area of Catalonia. *BMJ Open* **2019**, *10*, e033332. [[CrossRef](#)]
30. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* **2019**, *42*, S13–S28. [[CrossRef](#)]
31. Karim, R.; Hodis, H.N.; Detrano, R.; Liu, C.R.; Liu, C.H.; Mack, W.J. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am. J. Cardiol.* **2008**, *102*, 825–830. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. In *Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing*; R Development Core Team: Vienna, Austria, 2013.
33. Ishizaka, N.; Ishizaka, Y.; Takahashi, E.; Unuma, T.; Tooda, E.; Nagai, R.; Togo, M.; Tsukamoto, K.; Hashimoto, H.; Yamakado, M. Association between insulin resistance and carotid arteriosclerosis in subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2003**, *23*, 295–301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bjarnason, T.A.; Hafthorsson, S.O.; Kristinsdottir, L.B.; Oskarsdottir, E.S.; Aspelund, T.; Sigurdsson, S.; Gudnason, V.; Andersen, K. Oral glucose tolerance test predicts increased carotid plaque burden in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0183839. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Storz, C.; Rospleszcz, S.; Lorbeer, R.; Hetterich, H.; Auweter, S.D.; Sommer, W.; Machann, J.; Gatidis, S.; Rathmann, W.; Heier, M.; et al. Phenotypic Multiorgan Involvement of Subclinical Disease as Quantified by Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Prediabetes, Diabetes, and Normal Glucose Tolerance. *Investig. Radiol.* **2018**, *53*, 357–364. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bamberg, F.; Hetterich, H.; Rospleszcz, S.; Lorbeer, R.; Auweter, S.D.; Schlett, C.L.; Schafnitzel, A.; Bayerl, C.; Schindler, A.; Saam, T.; et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes* **2017**, *66*, 158–169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Baldassarre, D.; Nyyssonen, K.; Rauramaa, R.; de Faire, U.; Hamsten, A.; Smit, A.J.; Mannarino, E.; Humphries, S.E.; Giral, P.; Grossi, E.; et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: The IMPROVE study. *Eur. Heart J.* **2010**, *31*, 614–622. [[CrossRef](#)]
38. Huang, L.C.; Lin, R.T.; Chen, C.F.; Chen, C.H.; Juo, S.H.; Lin, H.F. Predictors of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Progression in a Chinese Population. *J. Atheroscler. Thromb.* **2016**, *23*, 940–949. [[CrossRef](#)]
39. Baroncini, L.A.V.; de Castro Sylvestre, L.; Filho, R.P. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* **2015**, *9*, 48–51.
40. Mathiesen, E.B.; Johnsen, S.H.; Wilsgaard, T.; Bonna, K.H.; Lochen, M.L.; Njolstad, I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: A 10-year follow-up of 6584 men and women: The Tromso Study. *Stroke* **2011**, *42*, 972–978. [[CrossRef](#)]
41. Kim, J.H.; Lim, S.; Park, K.S.; Jang, H.C.; Choi, S.H. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0180332. [[CrossRef](#)]
42. Hong, J.W.; Noh, J.H.; Kim, D.-J. Association between White Blood Cell Counts within Normal Range and Hemoglobin A1c in a Korean Population. *Endocrinol. Metab.* **2018**, *33*, 79–87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Elkind, M.S.; Cheng, J.; Boden-Albala, B.; Paik, M.C.; Sacco, R.L.; Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: The northern manhattan stroke study. *Stroke* **2001**, *32*, 842–849. [[CrossRef](#)]



44. Elkind, M.S.; Sciacca, R.; Boden-Albala, B.; Homma, S.; Di Tullio, M.R. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke* **2002**, *33*, 2587–2592. [[CrossRef](#)]
45. Twig, G.; Afek, A.; Shamiss, A.; Derazne, E.; Tzur, D.; Gordon, B.; Tirosh, A. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 276–282. [[CrossRef](#)]
46. Bi, Y.; Wang, T.; Xu, M.; Xu, Y.; Li, M.; Lu, J.; Zhu, X.; Ning, G. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2012**, *28* (Suppl. 2), 32–39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Gokulakrishnan, K.; Deepa, R.; Sampathkumar, R.; Balasubramanyam, M.; Mohan, V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2009**, *7*, 205–210. [[CrossRef](#)]
48. Nakanishi, N.; Yoshida, H.; Matsuo, Y.; Suzuki, K.; Tatara, K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or Type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* **2002**, *45*, 42–48. [[CrossRef](#)]
49. Li, G.; Zhang, P.; Wang, J.; An, Y.; Gong, Q.; Gregg, E.W.; Yang, W.; Zhang, B.; Shuai, Y.; Hong, J.; et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2014**, *2*, 474–480. [[CrossRef](#)]
50. Gossain, V.V.; Aldasouqi, S. The challenge of undiagnosed pre-diabetes, diabetes and associated cardiovascular disease. *Int. J. Diabetes Mellit.* **2010**, *2*, 43–46. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).





## Bibliografia

1. American Diabetes Association, ADA: Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): S1-2.
2. World Health Organization. WHO: Classification of diabetes mellitus 2019. Report of a WHO consultation. [Internet]. 2019 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
3. International diabetes Federation. IDF: Diabetes atlas. [Internet]. 8th ED; 2019 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/> [Accessed Jun 2019]
4. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2140–54.
5. The Economic Impact of Diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: C7-10.
6. Jonsson B. CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002; 45(7): S5-12.
7. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study. *Gac Sanit*. 2002; 16(6): 511-20.
8. American Diabetes Association. ADA: Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): S14-31.
9. International Diabetes Federation. IDF: Type 2 diabetes. [Internet]. 2020 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
10. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 88-93.
11. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2765.
12. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46(1): 3-19.



13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52(1): 102-10.
14. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988; 37(6): 667-87.
15. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989; 38(4): 387-95.
16. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawat T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000; 105(3): 311-20.
17. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008; 168(15): 1609-16.
18. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003; 111(3): 121-24.
19. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365(9467): 1333-46.
20. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*. 1987; 36(3): 274-83.
21. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004; 287(2): E199-206.
22. Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. DE-PLAN-CAT Research Group. Delaying progression to type 2 diabetes among high-risk Spanish individuals is feasible in real-life primary healthcare settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia*. 2012; 55(5): 1319-28.
23. American Diabetes Association. ADA: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): S32-6.
24. American Diabetes Association. ADA: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(1): S62-69.
25. Pettitt DJ, Knowler WC, Lisse JR, Bennett PH. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet*. 1980; 2(8203): 1050-2.



26. Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. . Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2184–9.
27. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979; 28(12): 1039-57.
28. World Health Organization. WHO: Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Technical Report, Series 727. [Internet] Geneva (Switzerland); 11-16 febrer 1985 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39592>
29. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20(7): 1183-97.
30. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7): 539-53.
31. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1C levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care*. 1997; 20(5): 785-91.
32. Borch-Johnsen K . IGT and IFG. Time for revision? *Diabet Med*. 2002; 19(9): 707.
33. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 3160-7.
34. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7): 2447–53.
35. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1327–34.
36. American Diabetes Association. ADA: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1): S11-61.
37. The DETECT-2 Collaboration Writing Group, Colagiuri S, Lee CM, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnosis criteria for diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(1): 145-50.





38. Sabanayagam L, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated hemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009; 52(7): 1279-89.
39. National Institute for Health and Care Excellence. NICE: Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. [Internet]. NICE public Health guidance 38; 12 de juliol de 2012 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
40. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al. Consenso sobre La detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Revista Clínica Española*. 2015; 215(2): 117-29.
41. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010; 362(9): 800-11.
42. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1C levels. *Ann Intern Med*. 2010; 152(12): 770-7.
43. Herman WH, Cohen RM. Hemoglobin A1C: teaching a new dog old tricks. *Ann Intern Med*. 2010; 152(12): 815-7.
44. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(1): 33-50.
45. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The Natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999; 104(6): 787-94.
46. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Sant Antonio Metabolism Study. Beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia*. 2004; 47(1): 31-9.
47. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo R. Contributions of beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006; 29(5): 1130-9.
48. Ferrannini E, Muscelli E, Natali A, Gabriel R, Mitrakou A, Flyvbjerg A, et al. Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease risk (RISC) Project Investigators. Association of fasting glucagon and proinsulin concentrations with insulin resistance. *Diabetologia*. 2007; 50(11): 2342-7.



49. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report, 2017. [Internet]. Atlanta; 2017 [Consultat el 6 de maig de 2021].  
Disponible en: <https://dev.diabetes.org/sites/default/files/2019-06/cdc-statistics-report-2017.pdf>
50. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007; 30(3): 753-9.
51. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk State for diabetes development. *The Lancet*. 2012; 379 (9833): 2279-90.
52. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen 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(18): 1343-50.
53. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393–403.
54. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian diabetes prevention programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006; 49(2): 289–97.
55. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78(3): 305–12.
56. Ezquerro-Lázaro I, Cea-Soriano L, Giraldez-García C, Ruiz A, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, et al. PREDAPS Study Group. Lifestyle factors do not explain the difference on diabetes progression according to type of prediabetes: Results from a Spanish prospective cohort of prediabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 153: 66-75.
57. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2010; 42 Suppl 1: S3–36.
58. Giráldez-García C. Evolución de los pacientes con prediabetes en Atención Primaria [Tesi Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2019.  
Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/51556/1/T40908.pdf>
59. Ferrannini E. Definition of intervention points in prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(8): 667-75.
60. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*. 2004; 164(19): 2147-55.



61. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014; 46(8): 684-92.
62. Giráldez-García C, Sangrós FJ, Díaz-Redondo A, Franch-Nadal J, Serrano R, Díez J, et al. PREDAPS Study Group. Cardiometabolic Risk Profiles in Patients With Impaired Fasting Glucose and/or Hemoglobin A1c 5.7% to 6.4%: Evidence for a Gradient According to Diagnostic Criteria: The PREDAPS Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(44): e1935.
63. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2011; 343: d7163.
64. Costa B, Barrio F, Piñol JL, Cabré JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. DE-PLAN-CAT/PREDICE Research Group. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med*. 2013; 11: 45.
65. Franch Nadal J, Artola Menendez S, Díez Espino J, Mata Cases M. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en atención primaria (1996-2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(13): 600-7.
66. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255-323.
67. Fuentes B, Amaro S, Alonso de Leciñana M, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, et al. Prevención de ictus en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2021; 36(4): 305-23.
68. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration. Lancet*. 2010; 26(375): 2215-22.
69. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(6917): 868-74.
70. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(2): 168-75.
71. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res*. 2018; 122(8): 1135-50.



72. Burns SF, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Hannon TS, Arslanian SA. Pre-diabetes in overweight youth and early atherogenic risk. *Metabolism*. 2014; 63(12): 1528-35.
73. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(2): 170-80.
74. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12(11): 627-42.
75. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blahe MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. *Circulation*. 2016;133: e38-360.
76. Piepoli F, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23(11): NP1-96.
77. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320(3): 281-97.
78. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 743-53.
79. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Am J Cardiol*. 2008; 102(10 Suppl): 1K-34K.
80. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006): An Update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc. Dis*. 2007; 23(1): 75-80.
81. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-media thickness for atherosclerosis. *J Atheroscler. Thromb*. 2016; 23(1): 18-31.
82. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit A.J, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 412-19.



83. Inaba Y, Chen, JA, Bergmann, SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012; 220(1): 128–33.
84. Paraskevas KI, Sillesen HH, Rundek T, Mathiesen EB, Spence JD. Carotid Intima-Media Thickness Versus Carotid Plaque Burden for Predicting Cardiovascular Risk. *Angiology*. 2019; 71(2): 108–11.
85. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(2): 105-13.
86. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2016; 255: 102-8.
87. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, Ozen Y, Özbay MB, Unal S, et al. Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019; 70(2): 174-80.
88. Brohall G, Schmidt C, Behre CJ, Hulthe J, Wikstrand J, Fagerberg B. Association between impaired glucose tolerance and carotid atherosclerosis: a study in 64-year-old women and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(5): 327-33.
89. Di Pino A, Scicali R, Calanna S, Urbano F, Mantegna C, Rabuazzo AM, et al. Cardiovascular risk profile in subjects with prediabetes and new-onset type 2 diabetes identified by HbA(1c) according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1447-53.
90. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, de Burgos-Lunar C, Laguna F, Estirado E, et al. SPREDIA-2 Group. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: a cross-sectional population study. *Atherosclerosis*. 2015; 242(2): 377-82.
91. Sánchez E, Betriu À, López-Cano C, Hernández M, Fernández E, Purroy F, et al. ILERVAS project collaborators. Characteristics of atheromatosis in the prediabetes stage: a cross-sectional investigation of the ILERVAS project. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18(1): 154.
92. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Fuller JH, Marmot MG. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care*. 2006; 29(1): 26-31.
93. Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography: Application for the management of patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(4): 883-98.
94. Zhu X, Chen Z, Yang P, Liu L, Wu L, Wang Y. The association of subclinical atherosclerosis with prediabetes is stronger in people with dyslipidaemia than in those with normoglycaemia: A cross-sectional study in Chinese adults. *Prim Care Diabetes*. 2020; 14(6): 760-7.
95. Panico S, Mattiello A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(6):379-85.



96. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Public Health Nutr.* 2001; 4(2B): 441-57.
97. Barnett E, Halverson J. Disparities in premature coronary heart disease mortality by region and urbanicity among black and white adults ages 35-64, 1985-1995. *Public Health Rep.* 2000; 115(1): 52-64.
98. Sergeev AV. Racial and rural-urban disparities in stroke mortality outside the Stroke Belt. *Ethn Dis.* 2011; 21(3): 307-13.
99. Jiang CQ, Lam TH, Lin JM, Liu B, Yue XJ, Cheng KK, et al. An overview of the Guangzhou biobank cohort study-cardiovascular disease subcohort (GBCS-CVD): a platform for multidisciplinary collaboration. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(2): 139-50.
100. Rubinat E, Marsal JR, Vidal T, Cebrian C, Falguera M, Vilanova MB, et al. Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2016; 31(2): E1-7.
101. Sánchez V. El síndrome metabólico en Lleida desde una perspectiva clínico-epidemiológica [Tesi Doctoral]. Universitat de Lleida; 2011.  
Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/31999#page=1>
102. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014; 4(6): e005002.
103. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA.* 2015; 314(10): 1021-9.
104. World Health Organization. WHO: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Internet]. 2010 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse10/2010/en>
105. ISCED. OECD/Eurostat/UNESCO Institut for Statistics. ISCED 2011 Operational Manual: guidelines for Classifying National Education Programmes and Related Qualifications. [Internet]. 2011 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://www.oecd.org/education/isced-2011-operational-manual-9789264228368-en.htm>
106. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL JrV, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19): 2560-72.
107. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604-12.
108. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310(20): 2191-94.
109. R Development Core Team. R: A Language and environment for statistical computing. [Internet] Vienna; 2008 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/r/fullrefman.pdf>





110. World Health Organization. WHO: Body mass index (BMI). [Internet] 2020 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
111. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126(6): 2234-42.
112. Instituto Nacional de Estadística. INE: Nivel de formación de la población adulta (de 25 a 64 años) [Internet]. [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259925481659&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout)
113. Instituto Nacional de Estadística. INE: Encuesta de Población Activa (EPA) [Internet]. [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/daco/daco42/daco4211/epa0414.pdf>
114. Marrugat J, Elosua R, Canovas I, Fitó M, Schröder H, Masià R, et al. Registre Gironí del Cor. Estudi REGICOR a les comarques de Girona 1978-2008. Planificació i Avaluació. Pla director de malalties de l'Àparell Circulatori. [Internet] Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2008 [Consultat el 6 de maig de 2021]. Disponible en: [https://regicor.cat/wp-content/uploads/guies/1\\_3825\\_regicor\\_llibre\\_blanc\\_catala.pdf](https://regicor.cat/wp-content/uploads/guies/1_3825_regicor_llibre_blanc_catala.pdf)
115. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017; 317(24): 2515-23.
116. Unwin N, Howitt C, Rose AM, Samuels TA, Hennis AJ, Hambleton IR. Prevalence and phenotype of diabetes and prediabetes using fasting glucose vs HbA1c in a Caribbean population. *J Glob Health.* 2017; 7(2): 020407.
117. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R, Zayas CE, Harle CA. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open.* 2014; 4(6): e005002.
118. Díaz-Redondo A, Giráldez-García C, Carrillo L, Serrano R, García-Soidán FJ, Artola S, et al. Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract.* 2015; 16: 5.
119. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, et al. Association of General and Abdominal Obesity With Hypertension, Dyslipidemia and Prediabetes in the PREDAPS Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018; 71(3): 170-7.
120. Toulis KA, Jiang CQ, Hemming K, Nirantharakumar K, Cheng KK, Lam TH, et al. Glycated Hemoglobin, Albuminuria and Surrogate Markers of Macrovascular Disease in Adults Without Diabetes: The Guangzhou Biobank Cohort Study, Cardiovascular Disease Subcohort. *Can. J. Diabetes.* 2018; 42(3): 245-50.
121. Gateva A, Assyov Y, Gatev T, Kamenov Z. Endothelial dysfunction and intima media thickness are selectively related to the different carbohydrate disturbances across the glucose continuum. *Arch Physiol Biochem.* 2019; 125(5): 430-4.



122. Gomez-Marcos MA, Gomez-Sanchez L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Regalado NG, Ramos R, et al. MARK Group. Association between markers of glycemia and carotid intima-media thickness: the MARK study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 203.
123. Mahat RK, Singh N, Rathore V, Gupta A, Shah RK. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. *Med Sci (Basel).* 2018; 6(3): 55.
124. McNeely MJ, McClelland RL, Bild DE, Jacobs DR Jr, Tracy RP, Cushman M, et al. The association between A1C and subclinical cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2009; 32(9): 1727-33.
125. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Garcia-Rios A, Perez-Caballero AI, Blanco-Rojo R, et al. A dysregulation of glucose metabolism control is associated with carotid atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CORDIOPREV-DIAB study). *Atherosclerosis.* 2016; 253: 178-85.
126. Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Sun B, Qiu C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among Chinese elderly people living in a rural community. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014; 12(5): 269-76.
127. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Nagai R, et al. Association between insulin resistance and carotid arteriosclerosis in subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(2): 295-301.
128. Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, García-Donaire JA. Blood pressure control and cardiovascular risk among rural and urban population in Spain. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2014; 31: 88-95.
129. Bjarnason TA, Hafthorsson SO, Kristinsdottir LB, Oskarsdottir ES, Aspelund T, Sigurdsson S, et al. Oral glucose tolerance test predicts increased carotid plaque burden in patients with acute coronary syndrome. *PLoS ONE.* 2017; 12(8): e0183839.
130. Storz C, Rospleszcz S, Lorbeer R, Hetterich H, Auweter SD, Sommer W, et al. Phenotypic Multiorgan Involvement of Subclinical Disease as Quantified by Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Prediabetes, Diabetes, and Normal Glucose Tolerance. *Investig. Radiol.* 2018; 53(6): 357-64.
131. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, Lorbeer R, Auweter SD, Schlett CL, et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: the KORA-MRI Study. *Diabetes.* 2017; 66(1): 158-69.
132. Gurudevan S, Garg P, Malik S, Khattar R, Saremi F, Hecht H, et al. Impaired fasting glucose is associated with increased severity of subclinical coronary artery disease compared to patients with diabetes and normal fasting glucose: evaluation by coronary computed tomographic angiography. *BMJ Open.* 2016; 6(8): e005148.
133. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort--results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia.* 2009; 52(1): 81-9.





134. Park GM, Cho YR, Lee SW, Yun SC, Won KB, Ann SH, et al. Prediabetes is not a risk factor for subclinical coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2017; 243: 479-84.
135. Huang LC, Lin RT, Chen CF, Chen CH, Juo SH, Lin HF. Predictors of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Progression in a Chinese Population. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016; 23(8): 940-9.
136. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(44): e17805.
137. Baldassarre D, Nyyssonen K, Rauramaa R, de Faire U, Hamsten A, Smit AJ, et al. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: The IMPROVE study. *Eur. Heart J.* 2010; 31(5): 614-22.
138. Marini MA, Succurro E, Castaldo E, Cufone S, Arturi F, Sciacqua A, et al. Cardiometabolic risk profiles and carotid atherosclerosis in individuals with prediabetes identified by fasting glucose, postchallenge glucose, and hemoglobin A1c criteria. *Diabetes Care.* 2012; 35(5): 1144-9.
139. Lee SW, Kim HC, Lee YH, Song BM, Choi H, Park JH, et al. Association between HbA1c and carotid atherosclerosis among elderly Koreans with normal fasting glucose. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171761.
140. Xing FY, Neeland IJ, Gore MO, Ayers CR, Paixao AR, Turer AT, et al. Association of prediabetes by fasting glucose and/or haemoglobin A1c levels with subclinical atherosclerosis and impaired renal function: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res.* 2014; 11(1): 11-8.
141. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2012; 142: w13705.
142. Flore R, Ponziani FR, Tinelli G, Arena V, Fonnesu C, Nesci A, et al. New modalities of ultrasound-based intima-media thickness, arterial stiffness and non-coronary vascular calcifications detection to assess cardiovascular risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(8): 1430-41.
143. Polak JF, Funk LC, O'Leary DH. Inter-reader differences in common carotid artery intima-media thickness: implications for cardiovascular risk assessment and vascular age determination. *J Ultrasound Med.* 2011; 30(7): 915-20.
144. Katakami N, Matsuoka TA, Shimomura I. Clinical utility of carotid ultrasonography: Application for the management of patients with diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(4): 883-98.
145. Baroncini LAV, de Castro Sylvestre L, Filho RP. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015; 9: 48-51.
146. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke.* 2011; 42(4): 972-8.



147. Kim JH, Lim S, Park KS, Jang HC, Choi SH. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0180332.
148. Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between White Blood Cell Counts within Normal Range and Hemoglobin A1c in a Korean Population. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018; 33(1): 79-87.
149. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL; Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study. *Stroke*. 2001; 32(4): 842-9.
150. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio MR. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke*. 2002; 33(11): 2587-92.
151. Twig G, Afek A, Shamiss A, Derazne E, Tzur D, Gordon B, et al. White blood cells count and incidence of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care*. 2013; 36(2): 276-82.
152. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, et al. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 (Suppl 2): 32-9.
153. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R, Balasubramanyam M, Mohan V. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(3): 205-10.
154. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or Type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia*. 2002; 45(1): 42-8.
155. Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, Schick F, Randrianarisoa E, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nat Med*. 2021; 27(1): 49-57.
156. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355: i5953.
157. Shi H, Peng M, Liu Y, Kan Z, Li W, Yang T. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on the progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2021; e14213.
158. Zhang J, Xian TZ, Wu MX, Li C, Pan Q, Guo LX. Comparison of the effects of twice-daily exenatide and insulin on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus patients: a 52-week randomized, open-label, controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020; 19(1): 48.
159. Song X, Jia H, Jiang Y, Wang L, Zhang Y, Mu Y, et al. Anti-atherosclerotic effects of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) based therapies in patients with type 2 Diabetes Mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2015; 5:10202.
160. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, et al. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(6): 452-61.



161. Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2190-5.
162. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2006; 29(7): 1619-25.
163. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19(9): 708-23.



## Annexos

Annex 1. Beca d'Ajuts a la Recerca en Assistència Primària de l'Institut de Recerca Biomèdica de Lleida



Xavier Matias-Guiu Guia, com a Director Científic de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Lleida, Fundació Dr. Pifarré (IRBLleida),

CERTIFICA:

Que en data 7 de setembre de 2010 es va resoldre la I Convocatòria d'Ajuts a la Recerca en Assistència Primària de l'IRBLleida.

Que el projecte titulat "Estudi de prevalença de prediabetis mesurada per HbA1c" ha estat premiat en aquesta convocatòria.

Que l'equip investigador d'aquest projecte està format per:

- Manel Pena Arnaiz – Investigador Principal
- Didac Mauricio Puente – Investigador / Col·laborador
- Josep Ramon Marsal Mora - Investigador / Col·laborador
- Mireia Falguera Vilamajó - Investigador / Col·laborador
- Virginia Sánchez Fernández - Investigador / Col·laborador
- Gemma Pascual Sol - Investigador / Col·laborador
- Andrés Rodríguez Garrocho - Investigador / Col·laborador
- Josep Montserrat Capdevila - Investigador / Col·laborador
- Maria Belen Vilanova Fillat - Investigador / Col·laborador
- Maria Àngels Molló Iniesta - Investigador / Col·laborador

I per a que així consti signo el present certificat.

IRB Lleida  
Institut de Recerca Biomèdica

Lleida, 4 de novembre de 2010.



Annex 2. Consentiment informat

**ESTUDI DE PREVALEÇA DE PREDIABETES MESURADA A PARTIR DE LA  
HEMOGLOBINA GLICOSILADA**

CONSENTIMENT INFORMAT

Jo, .....

Manifesto que he estat informat/da sobre els beneficis que podria suposar el fet de participar en aquest estudi sobre el coneixement científic en el camp de la diabetis.

També que he llegit i entès la fulla d'informació que se m'ha entregat. He pogut fer les preguntes necessàries sobre l'estudi. He rebut la informació suficient sobre l'estudi. He estat informat/da pel professional sanitari \_\_\_\_\_.

També comprenc que puc retirar-me de l'estudi:

- Quan jo vulgui
- Sense tenir que donar cap tipus d'explicació.
- Sense que la meua retirada de l'estudi repercuteixi la relació amb els seu metge.

Per tot això dono lliurement la meua conformitat en participar en aquest estudi.

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Nom i cognoms: \_\_\_\_\_

Nom i cognoms del col·laborador

informador: \_\_\_\_\_

Signatura de l'usuari

Signatura del col·laborador/a de l'estui:



Annex 3. Informe del Comitè Ètic de l'Institut d'Investigació Clínica en Atenció Primària Jordi Gol



**INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIO CLÍNICA**

**Gemma Rodríguez Palomar, secretaria del Comitè Ètic d' Investigació Clínica del l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.**

**CERTIFICA :**

**Que aquest Comitè en la reunió del dia 2 de març de 2011, després d'avaluar per petició de l'Investigador Principal Manel Pena el projecte d'investigació (P11/11) titulat: Estudi de prevalença de prediabetis mesurada per Hb A1 C.**

**Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.**

**Barcelona a 3 de març de 2011.**



La present Tesi Doctoral aporta coneixement en el camp de la malaltia ateroscleròtica subclínica en els individus amb prediabetis. L'objectiu principal ha estat determinar, mitjançant ecografia, la prevalença de malaltia arterial subclínica i la càrrega ateroscleròtica en el territori carotídi d'individus amb prediabetis, i comparar-les amb les de subjectes amb normogluccèmia. Per dur-ho a terme, s'ha utilitzat la Cohort Prospectiva de Mollerussa, una mostra representativa d'adults sans del Pla d'Urgell, una àrea no urbana mediterrània. Els resultats d'aquest estudi posen de manifest que els individus amb prediabetis tenen més prevalença de placa carotídia i més càrrega ateroscleròtica en comparació amb els individus amb normogluccèmia.

Aquestes troballes aporten informació d'interès per a la pràctica clínica diària i són rellevants per identificar individus d'elevat risc de patir un esdeveniment cardiovascular, els quals podrien beneficiar-se d'un tractament primari intensiu abans que la malaltia cardiovascular aparegués.

