

Criterios diagnósticos de la glucemia basal alterada: ¿100 o 110 mg/dl?

Ismail Sakout

Médico de Atención Primaria. Zona Básica de Logroño (La Rioja)

INTRODUCCIÓN

Según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) 2019, la diabetes mellitus (DM) se define como: una glucemia basal (GB) igual o superior a 126 mg/dl, glucemia a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa superior a 199 mg/dl, hemoglobina glucosilada igual o superior al 6,5 %, o cuando existan dos pruebas anormales en la misma muestra sanguínea. Estudios en algunas poblaciones, como los indios pimas o los egipcios, y datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) han demostrado que a partir de estos valores aumenta el riesgo de la retinopatía diabética, así como de otras complicaciones crónicas¹. Dado que no se ha observado dicho punto de corte en la población europea, australiana o en el total de población multiétnica en EE. UU., no existe suficiente evidencia científica para definir claramente los niveles normales de glucemia².

El término «prediabetes», que define una situación intermedia de alteración de glucemia entre la normalidad y la DM tipo 2 (DM2), es un factor de riesgo para desarrollar dicha enfermedad, así como múltiples complicaciones cardiovasculares. Incluye los conceptos de GB alterada (GBA), intolerancia a la glucosa (ITG) y, según la ADA, unos valores de hemoglobina glucosilada entre el 5,7 y el 6,4 %, aunque algún estudio en España la sitúa a partir del 6 %³.

Según el estudio Di@bet.es, el 14,8 % de la población española adulta sufre prediabetes: GBA (110-125 mg/dl), el 3,4 %; ITG, el 9,2 %; y ambas, el 2,2 %⁴. Cada persona con prediabetes presenta un riesgo del 25 % de desarrollar DM2 a lo largo de los cinco próximos años, un 50 % de mantenerse en la misma situación y un 25 % de regresar a la normalidad⁵. La evidencia científica ha demostrado el beneficio de detección de pacientes con prediabetes, dado que la modificación de estilos de vida puede retrasar o evitar la aparición de la enfermedad. La pérdida de peso es el principal factor en la prevención de la DM, aunque el estudio PREDIMED

concluyó que la dieta mediterránea reduce la aparición de DM2 hasta un 40 %, sin necesidad de reducción de peso⁶.

EL CAMBIO DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La ADA en 1997 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 definieron la GBA como valores de GB en ayunas de 110-125 mg/dl^{7,8}. En el año 2003 la ADA modificó su definición, de forma que pasó a ser de 100-125 mg/dl⁹, y afirmó que los nuevos valores también presentaban un riesgo aumentado de conversión a DM2, que incrementaban la sensibilidad del cribado (a costa de disminuir su especificidad) y que unificaban la prevalencia de ambos estados de prediabetes (la ITG y GBA). Sin embargo, la realidad fue diferente: en EE. UU. la prevalencia de la GBA pasó del 7 al 24,1 % y dobló la prevalencia de la ITG, que era del 11,2 %¹⁰. Cabe preguntarse por qué han de tener ambos estados de prediabetes la misma prevalencia, cuando se sabe que el punto de corte 140 mg/dl (el límite inferior de la ITG) se seleccionó de manera arbitraria en su momento¹¹.

La ADA justificó el cambio analizando la curva ROC, o *receiver operating characteristics*, de la capacidad de predicción de desarrollo de DM2 a partir de diferentes niveles de GB. Observó que el rango más cercano al 100 % de sensibilidad y al 100 % de especificidad se situaba entre 81 y 126 mg/dl, en la población holandesa era de 103 mg/dl, en los indios pima de 97 mg/dl, en la isla de Mauricio de 94 mg/dl y en Tejas de 94 mg/dl. De acuerdo con ello, el comité de expertos recomendó cambiar el punto de corte a 100 mg/dl. Sin embargo, este análisis asume que la relación entre GBA y casos incidentes de DM2, así como el riesgo cardiovascular, es similar en todo el mundo, cuando esto no es cierto. Además, otros factores como la edad y el sexo son relevantes para definir la normalidad².

Cambiando la definición de la GBA, se triplicó el número de personas con prediabetes en todo el mundo: en España pasamos del 3,4 (Di@bet.es, criterios de la OMS) al 21,5 %

(PREDAPS³, criterios de la ADA), el NHANES estimó un aumento de prevalencia del 11,8 al 37,6 % en Dinamarca, del 15,9 al 45,2 % en Francia, del 11,2 al 26,7 % en China, del 10,6 al 37,6 % en la India y del 9,5 al 32,3 % en Singapur². Además de la ausencia de grandes estudios que avalen el aumento de riesgo cardiovascular con la nueva definición, tanto la OMS, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y el Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes continúan recomendando mantener el valor de 110 mg/dl como límite superior de la normalidad^{2,12,13}.

ESTUDIOS CLÁSICOS

En un estudio prospectivo italiano con 1441 adultos y un seguimiento de 8 años de duración (Brisighella Heart Study)¹⁴, se observó una asociación estadísticamente significativa entre nuevos casos de DM y valores de GBA entre 110 y 125 mg/dl, mientras que cifras por debajo de 110 mg/dl no lo eran.

Varios estudios han comparado la diferencia entre la incidencia de nuevos casos de DM según el punto de corte de la GBA (100 y 110 mg/dl), con los siguientes resultados: Ely Study, en 1999 (riesgo relativo [RR]: 3,6 y 15,4, respectivamente)¹⁵; Finnish MONICA Study, en 2003 (RR: 1,9 y 6,4, respectivamente)¹⁶; Singapore Study, en 2004 (RR: 12,4 y 55,1, respectivamente)¹⁷; y DESIR Study, en 2004 (RR: 5 y 33, respectivamente)¹⁸.

En el estudio de Framingham, se observó que el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares durante un período de cuatro años era mayor en las mujeres con GB de 110-125 mg/dl que en las que tenían 100-125 mg/dl. Por otro lado, los hombres no presentaban un aumento del riesgo, independientemente del valor de la GBA utilizado¹⁹.

Según el informe de la OMS y la International Diabetes Federation (IDF), los pacientes con GBA según la ADA (GBA-ADA) presentan mejor perfil de riesgo cardiovascular que los pacientes con GBA según la OMS (GBA-OMS), y estos últimos tienen un riesgo de entre dos a seis veces más de desarrollar DM²⁰.

ESTUDIOS RECIENTES

En un estudio de cohorte coreano de casi 500 000 individuos y seguimiento de 11 años de duración, cuyo obje-

tivo era comparar el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en personas con niveles normales de glucemia, GBA en estadio 1 (100-110 mg/dl), GBA en estadio 2 (110-125 mg/dl) y con DM2, se observó que los pacientes con GBA en estadio 2 tenían aumentado significativamente el riesgo de todas las causas de muerte (*hazard ratio* [HR]: 1,26; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,16-1,37), muerte por enfermedad vascular (HR: 1,27; IC del 95 %: 1,08-1,49) e incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (HR: 1,75; IC del 95 %: 1,19-2,5) con una $p < 0,0001$ ²¹.

La GBA en estadio 1 no se asoció con aumento de riesgo de mortalidad en general, ni con ningún subtipo de enfermedad vascular²².

En una revisión sistemática de una muestra de 12 455 361 individuos, extraída de la base de datos del Sistema Nacional de Salud de Corea del Sur, con un seguimiento desde 2001 hasta 2013, se vio que la prediabetes se asociaba a un aumento de mortalidad, especialmente en el rango de 110-125 mg/dl y en pacientes jóvenes. Se demostró que la GBA de 100-125 mg/dl presentaba un aumento de riesgo de mortalidad del 13 % (RR: 1,13, IC del 95 %: 1,02-1,25), pero con matices. La GBA-ADA se asociaba con un aumento de mortalidad del 28 % (RR: 1,28, IC del 95 %: 1,13-1,46) en los menores de 55 años y en estudios con individuos con enfermedad cardiovascular existente en un 19 % (RR: 1,19, IC del 95 %: 1,03-1,38). Dicha asociación era estadísticamente no significativa en los mayores de 55 años, del 4 % (RR: 1,04, IC del 95 %: 0,96-1,13), y en estudios que excluían a individuos con enfermedad cardiovascular de base, del 2 % (RR: 1,02, IC del 95 %: 0,86-1,19)²².

METANÁLISIS

En el año 2014 se publicó un metanálisis de 26 estudios prospectivos, con una muestra de 280 185 participantes, en el que se observó que el riesgo de muerte por todas las causas y riesgo de muerte cardiovascular estaba aumentado en individuos con glucemia de 110-125 mg/dl (RR: 1,12 [IC del 95 %: 1,05-1,20] y RR: 1,19 [IC del 95 %: 1,05-1,35], respectivamente), pero no en pacientes con valores de 100-125 mg/dl (RR: 1,07 [IC del 95 %: 0,92-1,26] y RR: 1,16 [IC del 95 %: 0,94-1,42], respectivamente)²³.

Un metanálisis con 760 925 participantes reveló que en 8 de 15 estudios sobre la prediabetes según la ADA no aumentaba el riesgo de ACV (RR: 1,08; IC del 95 %: 0,94-1,23; $p = 0,26$) y en 5 estudios que la prediabetes según la OMS sí aumentaba el riesgo de ACV, en un 21 % (RR: 1,21; IC del 95 %: 1,02-1,44; $p = 0,03$)²⁴.

En un metanálisis de 17 estudios de cohorte, con 527 021 individuos, se observó que el riesgo de enfermedad coronaria estaba aumentado tanto en la GBA-ADA como en la GBA-OMS (RR: 1,11 [IC del 95 %: 1,02-1,21] y RR: 1,18 [IC del 95 %: 1,10-1,28], respectivamente). No obstante, el análisis por subgrupos ha demostrado que el aumento de riesgo únicamente se objetivaba en los estudios que no habían descartado una ITG concomitante (se sabe que la ITG es un predictor de eventos cardiovasculares más importante que la GBA) o en los que no habían realizado ajustamiento de otros factores de riesgo cardiovascular, por lo que los mismos autores concluyen que no se puede descartar que sus resultados se deban a un factor de confusión²⁵.

En 2016 se publicó un metanálisis de 53 estudios prospectivos tipo cohorte, con una muestra multiétnica de 1 611 339 individuos y un seguimiento de 9,5 años de duración. Se compararon diferentes variables en pacientes con valores de glucemia normal, con GBA-ADA, GBA-OMS e ITG. Los resultados fueron los siguientes: la prediabetes se asociaba de manera significativa con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (RR: 1,13 para GBA-ADA y RR: 1,26 para GBA-OMS), cardiopatía isquémica (RR: 1,10 y 1,18, respectivamente), ACV (RR: 1,06 y 1,17, respectivamente) y todas las causas de mortalidad (RR: 1,13 y 1,13, respectivamente). El aumento de riesgo de todas las causas de mortalidad en la GBA-ADA fue estadísticamente significativo con el análisis de modelo de efectos fijos (RR: 1,08; IC del 95 %: 1,0-1,17), pero no con el modelo

de efectos aleatorios (RR: 1,09; IC del 95 %: 0,97-1,22), a diferencia de la GBA-OMS, en la que era significativo para ambos modelos de análisis²⁶.

Tras el ajuste de los estudios por tabaquismo, la relación entre la GBA de 100-125 mg/dl y el aumento de riesgo de mortalidad desaparecía, mientras que la GBA de 110-125 mg/dl y la ITG continuaban presentando una asociación significativa con aumento de riesgo de muerte por todas las causas. En el análisis por subgrupos, la única heterogeneidad observada fue la ausencia de aumento de riesgo de mortalidad por todas las causas en los mayores de 55 años en el grupo de GBA de 100-125 mg/dl ($p < 0,009$)²⁶.

CONCLUSIÓN

La GB entre 110 y 125 mg/dl se debería considerar prediabetes, ya que se ha demostrado que se asocia a un aumento de riesgo cardiovascular y de progresión a DM2. No se han encontrado suficientes estudios con fuerza estadística para avalar la definición de la ADA (100-125 mg/dl), excepto en los menores de 55 años.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos al Dr. José Luis Torres Baile por la revisión del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
2. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al.; EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49(5):822-7.
3. Giraldez-García C, Ávila L, Carramiñana F, Torres JL, Bedoya MJ, Mancera J, et al. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del segundo año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2015;06(02):49-96.
4. 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;55:88-93.
5. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom 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.
6. Martínez-González MA, Estruch R, Corella D, Ros E, Salas-Salvadó J. Prevention of diabetes with mediterranean diets. *Ann Intern Med* 2014;161:157-8.
7. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7):1183-97.
8. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S33-50.
10. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM. Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit. *Diabetes Care* 2003;26:3329-30.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis

- and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
12. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. [Última actualización: septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>
 13. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurra-Loyola P, Ferrer-García JC, Fornos JA, et al., en nombre del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. *Rev Clin Esp* 2015;215(2):117-29.
 14. Cicero AF, Dormi A, Nascetti S, Panourgia M, Grandi E, D'Addato S, et al. Relative role of major risk factors for type 2 diabetes development in the historical cohort of the Brisighella Heart Study: an 8-year follow-up. *Diabet Med* 2005;22:1263-6.
 15. Wareham NJ, Byrne CD, Williams R, Day NE, Hales CN. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:262-70.
 16. Qiao Q, Lindstrom J, Valle TT, Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia. *Diabet Med* 2003;20:1027-33.
 17. Tai ES, Goh SY, Lee JJ, Wong MS, Heng D, Hughes K, et al. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004;27:1728-34.
 18. Balkau B, Hillier T, Vierron E, D'Hour A, Lépinay P, Royer B, et al. Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B et al. (2004) Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 47:1396-1402. *Diabetologia* 2005;48(4):801-2. Epub 2005 Mar 4.
 19. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:264-70.
 20. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/ IDF. 2006. [Último acceso: noviembre de 2018]. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125
 21. Kim NH, Kwon TY, Yu S, Kim NH, Choi KM, Baik SH, et al. Increased vascular disease mortality risk in prediabetic Korean adults is mainly attributable to ischemic stroke. *Stroke* 2017;48:840-5.
 22. Yi SW, Park S, Lee YH, Park HJ, Balkau B, Yi JJ. Association between fasting glucose and all-cause mortality according to sex and age: a prospective cohort study. *Sci Rep* 2017;7(1):8194.
 23. 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;46:684-92.
 24. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B, et al. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
 25. Xu T, Liu W, Cai X, Ding J, Tang H, Huang Y, et al. Risk of coronary heart disease in different criterion of impaired fasting glucose: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1740.
 26. 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.