

PREGUNTA 7

¿Cuáles son los criterios de prediabetes?

Rosario Serrano Martín

INTRODUCCIÓN

Según el estudio Di@bet.es¹ (prevalencia de diabetes mellitus [DM] y otras alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en España), alrededor del 15 % de la población española pertenece a uno de los dos grupos conocidos como estados prediabéticos. Los sujetos con prediabetes son aquellos que tienen concentraciones de glucosa en sangre mayores de lo normal, pero no alcanzan las cifras que corresponderían al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre un 5 y un 10 % de las personas prediabéticas desarrollará DM2 cada año, y el 70 % desarrollará DM2 a lo largo de su vida². Por otro lado, la prediabetes también se asocia a un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares³.

Sin embargo, es posible retroceder de un estado prediabético a la normalidad. Se ha demostrado que durante un período de 3-5 años, alrededor del 25 % de los individuos progresa a DM2, el 25 % retorna a un estado normal de tolerancia a la glucosa y el 50 % permanece en el estado prediabético⁴.

La hiperglucemia puede evaluarse mediante la glucemia basal (GB), la glucemia a las 2 horas de un test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa o mediante determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). El término «prediabetes» incluye la presencia de una GB alterada (GBA), de una intolerancia a la glucosa (ITG) o de ambas condiciones a la vez (GBA + ITG). Las diversas medidas de la glucemia representan distintos fenómenos fisiológicos e identifican a diferentes grupos de pacientes⁵⁻⁷. En los individuos con GBA aislada predomina una resistencia hepática a la insulina, mientras que en aquellos con ITG aislada predomina la resistencia muscular. Los que poseen ambas alteraciones combinan ambas resistencias, lo que les confiere el doble de probabilidades de desarrollar DM en comparación con los que tienen una sola anomalía^{2,8}.

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS Y SU CAPACIDAD PREDICTIVA PARA LAS COMPLICACIONES O LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Intolerancia a la glucosa

Se define como una glucemia plasmática en sangre venosa entre 140 y 199 mg/dl a las 2 horas del test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g. En el estudio Di@bet.es¹, un 28,6 % de la población del estudio presentaba alguna alteración relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono, y un 9,2 % mostraba ITG. En relación con su distribución poblacional, es más habitual en mujeres, y su prevalencia se incrementa a medida que aumenta la edad, por lo que es más frecuente en personas de edad avanzada^{1,9}.

La tasa de progresión de ITG a DM difiere según las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, las tasas de incidencia en seis estudios prospectivos oscilaron del 36 al 87 por 1000 personas/año¹⁰, y fueron más altas entre los hispanos y los indios pimas que entre los blancos. La obesidad (según el índice de masa corporal), el índice cintura-cadera y el perímetro de cintura se asociaron positivamente con la incidencia de DM2. En contraste, el sexo y la historia familiar de DM2 no estuvieron relacionados con la tasa de progresión.

Los sujetos que presentan ITG de forma aislada generalmente no desarrollan complicaciones microvasculares, como la retinopatía y la nefropatía¹¹.

Sin embargo, varios estudios han demostrado que, en comparación con la GBA, la IGT es mejor predictor de la enfermedad cardiovascular¹²⁻¹⁵.

Glucemia basal alterada

Se define por unos niveles de glucosa en ayunas de 110-125 mg/dl, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶, y de 100-125 mg/dl, según la American Diabetes Association (ADA)³. En el estudio Di@bet.es¹,

la prevalencia de GBA, según criterios de la OMS, fue del 3,44 % (2,9-4,0 %). En relación con su distribución poblacional, es más frecuente en varones y en personas jóvenes, y su prevalencia se estabiliza a medida que aumenta la edad de los pacientes⁹. En un estudio de cohortes prospectivo (46 000 sujetos seguidos durante una media de 81 meses), aunque la incidencia media de DM2 en los pacientes con GB normal (inferior a 100 mg/dl) fue baja (4 %), hubo un aumento del riesgo en las personas con GB de 95-99 mg/dl en comparación con aquellas con GB < 85 mg/dl (riesgo relativo: 2,33; intervalo de confianza del 95 %: 1,95-2,79)¹⁷. Resultados similares se describieron en un estudio de 13 163 varones del Ejército israelí sanos¹⁸, con un aumento progresivo en el riesgo de DM para las personas con niveles de GB > 87 mg/dl en comparación con aquellos con GB < 81 mg/dl. El riesgo fue aún mayor en aquellos en los que coexistían niveles normales-altos (91-99 mg/dl) y triglicéridos elevados (> 150 mg/dl) e índice de masa corporal > 30 kg/m². En estudios prospectivos de cohortes realizados en España, la tasa anual de conversión a DM2 para aquellos con el diagnóstico según los criterios de GBA de 110-125 mg/dl está entre el 2 y el 2,8 %¹⁹⁻²¹. En el estudio PREDAPS⁷ (estudio de seguimiento realizado en Atención Primaria de una cohorte de 1184 pacientes con prediabetes y otra cohorte de 838 sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa), la incidencia en el primer año de seguimiento de DM en el grupo de pacientes con GBA definida por niveles de glucosa entre 100 y 125 mg/dl fue del 2,6 %. En cuanto a la relación entre la GBA y las complicaciones cardiovasculares, los estudios indican que el riesgo viene marcado por los criterios utilizados para la definición de GBA^{22,23}. Así, por ejemplo, en el estudio de Framingham, el riesgo de desarrollar enfermedades del corazón durante un período de cuatro años fue mayor en las mujeres con los criterios de GBA de 110-125 mg/dl en comparación con los criterios de GB de 100-125 mg/dl²⁴. Por el contrario, los hombres no presentaban mayor riesgo de desarrollar

enfermedades del corazón, independientemente de la definición de GBA utilizada.

Hemoglobina glucosilada

La HbA_{1c} fue incluida por la ADA en el año 2009 para el diagnóstico de DM y prediabetes. Actualmente, no existe una denominación de consenso para la prediabetes en función de la HbA_{1c}: la ADA considera prediabetes un valor de HbA_{1c} entre el 5,7 y el 6,4 %, mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁸ propone el intervalo del 6-6,4 %. Varios estudios demuestran su utilidad como predictor de DM y su relación con la enfermedad cardíaca coronaria incluso en individuos no diabéticos²⁵⁻²⁸. En una revisión sistemática de 16 estudios prospectivos para examinar la relación entre la HbA_{1c} y la futura incidencia de DM2, el riesgo aumentó de forma pronunciada desde el rango comprendido entre el 5,5 y el 6,5 %²⁹. En el estudio PREDAPS, la incidencia de DM2 durante el primer año en la cohorte pacientes con HbA_{1c} del 5,7-6,4 % en la etapa basal fue del 1,6 %⁷. En el mayor estudio prospectivo de cohortes, de 26 563 mujeres seguidas durante 10 años, el nivel basal de HbA_{1c} fue un predictor independiente de DM2, incluso en niveles considerados dentro de un rango normal²⁷. Así, en aquellos individuos con niveles iniciales de HbA_{1c} > 5,22 % el riesgo relativo ajustado de la DM fue de 8,2 (intervalo de confianza del 95 %: 6,0-11,1). Aunque existe una correlación entre las diferentes medidas de glucemia y el riesgo cardiovascular, su adición a los factores de riesgo cardiovascular convencionales no se asocia con una mejora clínicamente significativa en la predicción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes sin DM conocida³⁰.

Recientemente, el Grupo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes ha publicado un consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes³¹. En este documento, el grupo de trabajo (tabla 1) ha optado por los valores de GB de 110 mg/dl

Tabla 1 Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes

Diabetes mellitus tipo 2:

- HbA_{1c} ≥ 6,5 %
- Glucemia basal en ayunas ≥ 126 mg/dl
- Glucemia a las 2 horas del TTOG ≥ 200 mg/dl

2 determinaciones en días distintos con cualquiera de los 3 criterios anteriores permiten establecer el diagnóstico

- Glucemia en plasma venoso al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas típicos

Prediabetes:

- HbA_{1c}: 6-6,4 %*
- Glucemia basal en ayunas: 110-125 mg/dl**
- Glucemia a las 2 horas del TTOG: 140-199 mg/dl

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

* La American Diabetes Association (ADA) recomienda un valor del 5,7 % para el diagnóstico de prediabetes, mientras que el National Institute for Health on Care Excellence y el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes recomiendan el 6 % (límite superior de la normalidad para valores de HbA_{1c} normalizados DCCT-NGSP).

** La ADA recomienda un valor de 100 mg/dl como límite superior de la normalidad.

Tomada de Mata-Cases et al.³¹.

(criterio de la OMS de 2006) y de HbA_{1c} del 6 % (límite superior de la normalidad según el método DCCT/NGSP), tal como propone el NICE⁸. La OMS, en su informe de 2011, no ha aceptado un valor de diagnóstico de HbA_{1c} para la prediabetes por no haber suficientes evidencias para recomendar uno u otro punto de corte³². Al igual que la OMS en su informe de 2006³³, un grupo de trabajo de la European

Association for the Study of Diabetes (EASD)³⁴ también recomendó mantener el valor de 110 mg/dl como límite superior de la normalidad.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	El término «prediabetes» incluye la presencia de GBA, ITG o GBA + ITG y sufrir complicaciones cardiovasculares
2+	La GBA, la ITG y la HbA _{1c} identifican grupos de pacientes diferentes
2++	El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 es para las diferentes categorías lineal, y es del 5-10 % por año en las que tienen GBA o ITG y del 10-20 % en aquellas con GBA + ITG
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar como puntos de corte para definir prediabetes los siguientes: 110 mg/dl para la GB plasmática y el 6 % para la HbA _{1c} (según el método DCCT/NGSP)
D	El test de tolerancia oral a la glucosa (por su complejidad, coste y alta variabilidad) se reserva como prueba diagnóstica solo para ciertas ocasiones, cuando los valores de GB y HbA _{1c} no son concluyentes o normales
GB: glucemia basal; GBA: glucemia basal alterada; HbA _{1c} : hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia a la glucosa.	

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
- 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.
- Costa B, Barrio F, Cabré JJ, Piñol JL, Cos X, Solé C, et al. Delaying progression to type 2 diabetes among high risk Spanish individuals is feasible in real life primary health care settings using intensive lifestyle intervention. *Diabetologia* 2012;55:1319-28.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. HbA(1c) in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: the Asturias study (1998-2005). *Diabetes Metab* 2011;37:27-32.
- Giráldez-García C, García Soidán FJ, Serrano Martín R. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados del primer año de seguimiento. *Diabetes Práctica* 2014;5(1):3-17.
- NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph383>. Último acceso: febrero 2015.
- Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. *European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354(9179):617-21.
- Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-10.
- Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137-44.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Fasting and

- postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845-50.
13. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
 14. Qiao Q, Pyörälä K, Pyörälä M, Nissinen A, Lindström J, Tilvis R, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J* 2002;23:1267-75.
 15. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Summary. *Diab Vasc Dis Res* 2014;11(3):133-73.
 16. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125. Último acceso: febrero 2015.
 17. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008;121:519-24.
 18. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-62.
 19. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de Cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):382-5.
 20. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115:534-9.
 21. Valdés S, Bolas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. Population-based incidence of type 2 diabetes in Asturias, Spain. The Asturias Study. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
 22. Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose: impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:293-7.
 23. Phillips LS, Weintraub WS, Ziemer DC, Kolm P, Foster JK, Vaccarino V, et al. All pre-diabetes is not the same: metabolic and vascular risks of impaired fasting glucose at 100 versus 110 mg/dl: the Screening for Impaired Glucose Tolerance study 1 (SIGT 1). *Diabetes Care* 2006;29:1405-7.
 24. 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.
 25. Morris DH, Khunti K, Achana F, Srinivasan B, Gray LJ, Davies MJ, et al. Progression rates from HbA1c 6.0-6.4 % and other prediabetes definitions to type 2 diabetes: a metaanalysis. *Diabetologia* 2013;56:1489-3.
 26. 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;29:1619-25.
 27. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in non-diabetic women. *Am J Med* 2007;120:720-7.
 28. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11.
 29. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665-73.
 30. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311:1225-33.
 31. 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. *Rev Clin Esp* 2015;215(2):117-29.
 32. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Systematic review. WHO/NMH/CHP/CPM/111 [Internet]. 2011. Disponible en: URL: <http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c-2011.pdf?ua=126>.
 33. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF. 2006. Disponible en: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf?ua=125. Último acceso: febrero 2015.
 34. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, et al. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006;49:822-7.