

---

## CONSENSO SOBRE CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LA GLUCEMIA ALTERADA DE AYUNAS

SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES - 6 DE MAYO DE 2006

---

### Coordinadora

de Sereday, Martha

### Participantes:

Arias, Pablo

Bragagnolo, Julio C.

Burlando, Guillermo

Cédola, Norberto

Commendatore, Víctor

Costa Gil, José E.

Damiano, Mónica

Dieuzeide, Guillermo

Domínguez, José Miguel

Eandi, María Laura

Faingold, María Cristina

Ferraro, Mabel

Frechtel, Gustavo

Gagliardino, Juan José

González, Claudio

Lapertosa, Silvia

Libman, Julio

Luaces, María Cristina

Martí, Manuel L.

Maselli, María del Carmen

Mazza, Carmen S.

Moser, Marcela

Ozuna, Blanca

Puchulu, Félix M.

Rebolledo, Oscar

Rodríguez Papini, Nelson

Viñes, Gloria

---

## CONCLUSIONES DE LA REUNIÓN DE CONSENSO SOBRE CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LA GLUCEMIA DE AYUNAS ALTERADA, DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Juan José Gagliardino, Martha de Sereday, Claudio González, José Miguel Domínguez,  
Carmen S. Mazza, en representación de los integrantes del Comité de Expertos de la SAD

---

### RESUMEN

En el año 1997 la *American Diabetes Association* (ADA), con el objeto de identificar a personas con mayor riesgo de desarrollar diabetes,

introdujo una nueva categoría en la clasificación de la diabetes: la glucemia en ayunas alterada (GAA) definida por valores de glucemia entre 110 mg/dl y 126 mg/dl. En el año 2003 la ADA recomendó descender el valor a 100 mg/dl para

---

Carmen Sylvia Mazza

Raúl Scalabrini Ortiz 2452, piso 2, Dpto. 5, Buenos Aires. Fax: 4832-5411.

E-mail: [carmazza@fibertel.com.ar](mailto:carmazza@fibertel.com.ar)

aumentar la sensibilidad y optimizar el poder predictivo. Dadas las implicancias de esta recomendación, la Sociedad Argentina de Diabetes convocó a un grupo de expertos para analizar las evidencias disponibles y emitir opinión al respecto.

En el presente documento se analizan los fundamentos en que se basó la ADA para bajar el valor de corte de la GAA, considerando dos desenlaces: 1) la relación entre niveles de glucemia en ayunas y el riesgo de desarrollar diabetes; y 2) la relación entre los niveles de glucemia en ayunas y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o muerte generada por ella.

De las conclusiones, el presente consenso de la SAD recomienda:

1. Mantener el valor de corte original de GAA (110 mg/dl o 6,1 mmol/l) en personas sin factores de riesgo de diabetes (FRD).
2. Sugerir el valor de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) para personas con FRD.
3. Promover el desarrollo de investigaciones evaluando las modificaciones propuestas.
4. Prescribir cambios en el estilo de vida de aquellos con GAA.
5. No utilizar el término prediabetes para referirse a personas con GAA.

**Palabras claves:** glucemia de ayuno alterada, valor glucémico diagnóstico.

## SUMMARY

Aiming at identifying people at higher risk of developing diabetes, in 1997 the American Diabetes Association (ADA) introduced a new category in the classification of diabetes –impaired fasting glycemia (IFG)– defined by glycemic values in the range 110-126 mg/dl. To increase the predictive power of IFG for the development of diabetes as well as to make it closer to the glucose tolerance test, in 2003 the ADA recommended to decrease the lower value to 100 mg/dl. In view of the clinical, social and economic importance of such recommendation, the SAD asked a group of experts to analyze the available evidence and furnish a

report on the subject. This document analyses ADA's rationale to decrease IFG cut-off value considering the relationship between 1) fasting glycemic values and risk to develop diabetes, and 2) fasting glycemic values and future risk to develop cardiovascular disease or death from that cause.

On the basis of this analysis, the SAD group recommends:

1. to keep the original IFG cut-off value (110 mg/dl or 6.1 mmol/l) in people without associated diabetic risk factor (DRF);
2. to suggest the value 100 mg/dl for people with DRF
3. to promote the development of research to determine the pertinence of the modification proposed by ADA;
4. to prescribe life style changes to those having IFG, and
5. not to use the term prediabetes to refer to those persons.

**Key words:** *impaired fasting glucose, glycemic values.*

## INTRODUCCIÓN

En el año 1997 la *American Diabetes Association* (ADA)<sup>1</sup> y posteriormente, en 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup>, introdujeron en la clasificación de diabetes la categoría de Glucemia de Ayunas Alterada (GAA) y la definieron como aquella en la cual los valores de glucemia en ayunas son  $\geq 110$  y  $< 126$  mg/dl ( $\geq 6,1$  y  $< 7,0$  mmol/l). Fundamentaron su creación en la necesidad de disponer de una prueba diagnóstica de riesgo de diabetes con capacidad similar a la de la glucemia determinada dos horas después de la administración de 75 g de glucosa (Tolerancia a la Glucosa Oral [TGO]). En el año 2003, la ADA recomendó descender el valor umbral para el diagnóstico de GAA a 100 mg/dl (5,6 mmol/l)<sup>3</sup>. La justificación de este descenso fue lograr identificar con la GAA a una proporción de personas en riesgo de progresar a diabetes, similar a la identificada con la Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) y obtener así un mejor coeficiente de concordancia. La aceptación de este nuevo criterio no ha sido universal, y varias sociedades relacionadas

con la diabetes, entre ellas el Comité Europeo de Epidemiología de la Diabetes (EDEG) de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), han manifestado su disidencia<sup>4</sup>. Por otra parte, la Federación Internacional de Diabetes aceptó el criterio, pero para personas con síndrome metabólico<sup>5</sup>.

Consciente de la necesidad de emitir opinión autorizada sobre este tema para su aplicación a nivel nacional, la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) convocó a un grupo de expertos para establecer y fundamentar su posición sobre éste.

## METODOLOGÍA DE TRABAJO DE LOS EXPERTOS

Previo al Consenso, los participantes convocados recibieron material bibliográfico y un conjunto de preguntas que servirían de guía para la discusión. La reunión se inició con una breve presentación de: a) sus objetivos y la metodología de trabajo; b) los aspectos pertinentes más destacados de la bibliografía; c) un repaso de la metodología estadística utilizada en estudios epidemiológicos; y d) la definición de los desenlaces o *endpoints* (desarrollo de diabetes, de enfermedad cardiovascular y mortalidad total) a cuya prevención apuntaría un posible cambio del punto de corte en la categoría GAA.

Asimismo, se identificaron como relevantes los siguientes indicadores epidemiológicos y medidas de fuerza e impacto de asociación:

- a) Cambio en la prevalencia atribuible a una eventual reducción del punto de corte para GAA de 110 a 100 mg/dl (6,1 a 5,6 mmol/l).
- b) Riesgo Relativo de los desenlaces considerados relevantes para la categoría 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l) respecto de valores inferiores a 100 mg/dl (5,6 mmol/l).
- c) Riesgo Atribuible para cada desenlace, considerado como la diferencia entre el riesgo absoluto de evento en personas expuestas a glucemias de ayunas ubicadas entre 100 y 110 (5,6 y 6,1 mmol/l), respecto de los valores inferiores a tal categoría. Estos valores se contrastaron con los obtenidos en diversos estudios para la categoría glucemia de ayunas >110 mg/dl (>6,1 mmol/l).

- d) Sensibilidad, especificidad, valor predictivo y razón de verosimilitud de la asociación entre la categoría glucemia de ayunas 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l) y el desarrollo de los desenlaces relevantes.

Finalmente se dividió a los participantes en tres grupos de discusión que, al completar su tarea, expusieron sus conclusiones en una reunión plenaria. A continuación resumimos dichas conclusiones.

## FUNDAMENTOS PARA DISMINUIR EL VALOR DE CORTE DE LA GAA

La decisión de la ADA de bajar el valor de corte de la glucemia en ayunas de 110 a 100 mg/dl (6,1 a 5,6 mmol/l) se basó en que, considerando el rango de 81 a 126 mg/dl (4,5 a 7,0 mmol/l) y utilizando la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)<sup>6</sup>, el valor con mejor relación entre sensibilidad y especificidad en varias poblaciones estaba alrededor de 103 mg/dl (5,7 mmol/l) en la población holandesa<sup>7</sup>; 97 mg/dl (5,4 mmol/l) en los indios Pima<sup>8</sup>; 94 mg/dl (5,2 mmol/l) en la población de las islas Mauritiuss<sup>9</sup>; y 94 mg/dl (5,2 mmol/l) en la población de San Antonio (Texas)<sup>10</sup>. En consecuencia, bajar el valor de corte de la GAA a 100 mg/dl (5,6 mmol/l) optimizaría su poder predictivo de desarrollo futuro de diabetes. Pero este análisis asume dos presunciones: a) que todas las poblaciones muestran idéntica relación entre glucemia en ayunas e incidencia de diabetes; y b) que optimizar la sensibilidad y la especificidad de la GAA es una estrategia deseable (considerando que, al modificar el punto de corte en una variable continua, la aparición de falsos positivos generará un daño equivalente al de generar falsos negativos).

En el resto de nuestro documento, analizaremos las evidencias disponibles sobre la eficacia y el beneficio de intervenciones que se aplicarían en quienes están por arriba de dicho valor.

## RELACIÓN ENTRE NIVELES DE GLUCEMIA EN AYUNAS Y RIESGO DE DESARROLLO FUTURO DE DIABETES

Definir correctamente el valor umbral de la GAA requiere analizar la asociación entre niveles

de glucemia en ayunas con el riesgo de incidencia futura de diabetes<sup>8</sup>. En un estudio realizado en 4255 indios Pima con glucemia de ayunas de 70 a 124 mg/dl (3,8 a 6,9 mmol/l)<sup>8</sup>, pudo observarse que a medida que la glucemia en ayunas aumenta, el efecto de la insulina disminuye y simultáneamente aumenta progresivamente la función de la célula  $\beta$  (adaptación de la función a la mayor demanda). Esta adaptación es efectiva hasta que la glucemia en ayunas alcanza un nivel aproximado de 90 mg/dl (5,0 mmol/l). Pero a partir de este nivel, a medida que la glucemia en ayunas aumenta, aparece un déficit en la función de la célula  $\beta$ , lo que demuestra una falla de la adaptación a la demanda y, en consecuencia, aumento de la incidencia de diabetes. Esto último se hace más evidente cuando la glucemia supera los 100 mg/dl (5,6 mmol/l). En forma similar, un estudio prospectivo (6 años) realizado en una población de 13.163 israelíes con glucemias de <100 mg/dl (<5,6 mmol/l) mostró que la incidencia de diabetes aumentó progresivamente en personas con glucemias en ayunas de 87 mg/dl ( $\geq 4,83$  mmol/l) comparadas con aquellas cuyos valores estaban

en el quintilo inferior (<81 mg/dl [ $<4,5$  mmol/l])<sup>11</sup>. Estudios realizados en poblaciones europeas sugieren que, dentro del rango normal de valores de glucemia en ayunas, los niveles altos constituyen un factor de riesgo independiente de la incidencia de diabetes tipo 2 en hombres jóvenes<sup>12</sup>. En este contexto, tanto la glucemia en ayunas de 100 mg/dl (5,6 mmol/l) como la de 110 mg/dl (6,1 mmol/l) indican estadios progresivos de falla de la célula  $\beta$  frente al aumento de la demanda de insulina, pero el riesgo atribuible se incrementa de modo manifiesto a partir de 110 mg/dl (6,1 mmol/l). Por lo tanto, tratándose de una variable y un proceso continuos, la elección de 100 (5,6 mmol/l) o de 110 mg/dl (6,1 mmol/l) de la glucemia en ayunas como puntos de corte para definir riesgo de desarrollar diabetes implica algún grado de arbitrariedad.

Este concepto se reafirma al analizar los datos de dos poblaciones tan distintas como caucásicos de Minnesota (Estados Unidos) e indígenas afroasiáticos de la isla Mauritius: la incidencia de diabetes aumenta progresivamente en función del incremento de los valores de

**Tabla I.** Asociación de incidencia de diabetes con GAA definida mediante diferentes valores de corte

Estudio	Población	Referencia P/RR*	RR (95% IC) de incidencia de DM GAA 110 a <126 mg/dl (6,1 a <7,0 mmol/l)	RR (95% IC) de DM nueva GAA 100 a <110 mg/dl (5,6 a <6,1 mmol/l)
MONICA Finlandia	Cohorte (n 2.593) edad 45–64 años 10 años seguimiento	GA <90 mg/dl (<4,9 mmol/l)	6,4 (3,51; 11,9)	1,9 (1,1; 3,3)
Beijing	Tamizaje (627 personas de alto riesgo) edad $\geq 25$ años 5 años seguimiento	GA <100 o <110mg/dl <5,6 o <6,1 mmol/l	,6 (1,8; 3,9) 2 (GA <110 mg/dl)* (<6,1 mmol/l)	1,6 (1,26; 3,28) (GA <100 mg/dl)* (<5,6 mmol/l)
Singapur	915 adultos con TGN o TGA 8 años seguimiento	GA <100 mg/dl <5,6 mmol/l	55,1 (20,4; 148,7)	12,4 (4,7; 32,8)
DESIR Francia	2,176 hombres y 2,267 mujeres (edad 30–64 años) 6 años seguimiento	GA <100 mg/dl <5,6 mmol/l	33,9 (21,3; 54,1)	5,0 (2,8; 8,7)
Ely Gran Bretaña	Cohorte (n 1,071) Edad 40–69 años 5 años seguimiento	GA <100mg/dl 5,4 mmol/l	15,4 (2,1; 115,7)	3,6 (0,4; 32,0)

\*Referencia para RR

glucosa plasmática en ayunas a partir de una concentración de 90-95 mg/dl.

Finalmente, en la Tabla I, adaptada de la publicada recientemente por el EDEG<sup>4</sup>, se analiza la asociación de GAA, según distintos puntos de corte, con el riesgo relativo de incidencia de DM, en cinco poblaciones diferentes, entre riesgo relativo de desarrollo de diabetes a partir de glucemias en ayunas menores de 100 mg/dl (5,6 mmol/l en ayunas, entre 100-109 (5,6-6,0 mmol/l) y 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l)). Puede verse que, si bien el riesgo está aumentado significativamente en el rango de 100-109 (5,6-6,0 mmol/l), excepto en el estudio Ely, dicho riesgo es mayor (2 a 7 veces) en el rango de 110-125 (6,1-6,9 mmol/l).

En consecuencia, es probable que la elección del valor de corte dependa del objetivo buscado: si el objetivo es lograr mayor sensibilidad para involucrar el mayor número de casos de una población en riesgo e implementar medidas preventivas, el valor elegido sería 100 mg/dl (5,6 mmol/l), pero será 110 mg/dl (6,1 mmol/l) si se busca mayor especificidad para identificar la población en riesgo y así evitar categorizar a un paciente equivocadamente con los consiguientes daños potenciales (o reales) de tipo económico, psicosocial y médico.

## RELACIÓN ENTRE NIVELES DE GLUCEMIA EN AYUNAS Y RIESGO FUTURO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR O MUERTE GENERADA POR ELLA

Existen evidencias consistentes respecto a la relación entre valores elevados de glucemia poscarga de glucosa (TGA) y riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) o muerte causada por ECV. La evidencia no es tan fuerte respecto a la glucemia en ayunas. El estudio DECODE (*The Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe*) sostiene que no hay valor umbral de la glucemia en ayunas ni de la glucemia 2 h después de la sobrecarga con glucosa, por encima del cual se registre un aumento franco de la mortalidad por todas las causas<sup>13</sup>. Los valores muy bajos y los muy altos de la glucemia en ayunas se asocian con la mortalidad por todas las causas y por ECV, siguiendo una curva en forma de J, mientras

que la correspondiente a la glucemia de las 2 h poscarga muestra un aumento gradual y progresivo.

- El estudio Taiwan también muestra una curva en J cuando la mortalidad por todas las causas se expresa en función de la glucemia en ayunas<sup>14</sup>. Sus resultados brindan evidencias contrarias a la disminución del valor límite de la GAA: las personas con glucemia en ayunas entre 110-124 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l) tuvieron un incremento significativo del riesgo de ECV y/o mortalidad por diabetes (RR entre 1,3 y 7,0), pero el riesgo de mortalidad disminuyó sustancialmente cuando los valores descendieron a 100-124 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Ello se debió a que en el grupo de valores correspondientes a 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l) el RR no alcanzó valores significativos (entre 0,9 y 2,5).
- El estudio Colaborativo Asia-Pacífico (que incluyó 237.468 personas) mostró una asociación positiva log-lineal entre glucemia en ayunas y riesgo total de eventos de ACV y cardiopatía isquémica. Los valores más bajos se registraron con glucemias de 88 mg/dl (4,9 mmol/l) sin evidencias de umbral<sup>15</sup>.
- Un metaanálisis de 38 estudios prospectivos concluyó que la relación entre valores de glucemia poscarga en el rango no diabético y ECV sigue una regresión lineal positiva, mientras que la asociación de esta última con la glucemia en ayunas sigue una relación no lineal, con un posible umbral alrededor de 100 mg/dl (5,6 mmol/l)<sup>16</sup>. La crítica a esta conclusión es la heterogeneidad de criterios empleados en los estudios incluidos en el metaanálisis.
- El estudio de la frecuencia de mortalidad por causa cardiovascular a lo largo de 22,5 años en personas con glucemias normales (70 a 110 mg/dl [3,9 a 6,1 mmol/l]) demostró que los valores ubicados en el cuartil superior (100 a 110 mg/dl [5,6 a 6,1 mmol/l]) eran un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. La curva ROC construida con estos datos mostró que el umbral glucémico que brindaba la máxima sensibilidad y especificidad estaba en 88 mg/dl (4,9 mmol/l)<sup>17</sup>.

- En el estudio Baltimore (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*<sup>18</sup>), el riesgo de mortalidad por todas las causas no aumentó hasta que la glucemia en ayunas superó los 100 mg/dl (6,1 mmol/l). El RR para mortalidad fue 1,03 (95% IC 0,80-1,32) en el grupo de GAA de 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l); aumentó un 40% en el grupo con GAA de 110-124 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l) (RR 1,41; 1,01-1,97). El estudio holandés Hoorn obtuvo resultados prácticamente idénticos<sup>7</sup>.
- El estudio RIAD (*Risk for Atherosclerosis and Diabetes*) mostró que el espesor de la íntima media (IMC) de la carótida (utilizado como marcador de aterosclerosis), fue similar en personas con GA normal o con GAA aislada, pero fue mayor en quienes tenían TGA aislada o combinada (GAA y TGA)<sup>19</sup>. También hallaron que la GAA

por debajo de 126 mg/dl (7,0 mmol/l) no mostró correlación con el espesor de la íntima-media aórtica, mientras que la glucemia poscarga predijo el espesor de la IMC en personas con GAA (110-126 mg/dl [6,1-7,0 mmol/l]) y con normogluceemia (GA <110 mg/dl [ $< 6,1$  mmol/l])<sup>20</sup>.

Estos resultados sugieren que disminuyendo el umbral de la GAA no se logra ningún beneficio respecto a su asociación con ECV o mortalidad.

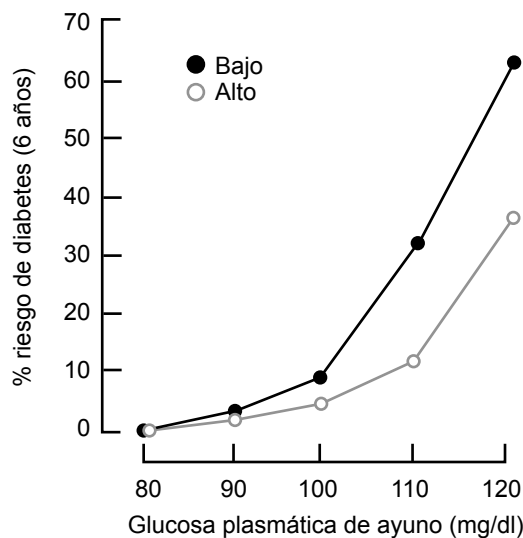
**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DIABETES**

En el año 2002 la ADA elaboró una lista de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, que incluye<sup>21</sup>:

- Edad.
- Raza/etnia.

**Figura 1.** Riesgo de diabetes en un hombre de raza blanca en función de la glucemia de ayuno y otros factores de riesgo

Factores de riesgo		Riesgo bajo	Riesgo alto
Síndrome Metabólico	Edad (años)	40	55
	Historia familiar	NO	SÍ
	Actividad física	Activo	Sedentario
	IMC k/m <sup>2</sup>	23	30
	PA mmHg	130/80	160/100
	C. HDL mg/dl	60	30



- Historia familiar de diabetes (padres o hermanos con diabetes).
- Sobrepeso (índice de masa corporal >25 Kg x m<sup>2</sup>).
- Sedentarismo.
- Hiperglucemia en rango no diabético previamente identificada.
- Hipertensión arterial (>140/90 mm/Hg en adultos).
- Dislipidemia: colesterol HDL <35 mg/dl y/o triglicéridos >250 mg/dl.
- Historia de diabetes gestacional o macrosomía fetal (recién nacido >4 Kg).
- Síndrome de ovarios poliquísticos.

En presencia de estos factores (la asociación de alguno de ellos constituye el síndrome metabólico), la IDF establece el valor de corte de la GAA en 100 mg/dl (5,6 mmol/l<sup>5</sup>). El fundamento de esta decisión se comprende mejor observando las curvas de riesgo de desarrollar diabetes de personas con Factores de Riesgo de Diabetes (FRD) y sin ellos (Figura 1, donde se puede apreciar que la correspondiente a las primeras presenta un desvío hacia la izquierda, y que para cada valor de glucemia, el riesgo es mayor que en las personas sin FRD)<sup>22</sup>.

Debe tenerse en cuenta que los FRD incluidos en el listado incluyen factores de riesgo cardiovascular que requieren tratamiento específico (salvo edad y antecedentes) independientemente de la presencia de la GAA.

Diversos autores han tratado de establecer el peso relativo de cada uno los factores mencionados mediante estudios en los que su presencia se acompañó de la determinación de la glucemia en ayunas y a las 2 h de una TG. En la Tabla II se enumeran los factores de riesgo considerados por el grupo de Glümer y col., que le adjudican distinto puntaje a cada uno de ellos. Estos autores establecen que las personas que presenten factores de riesgo cuya suma sea  $\geq 31$  deben considerarse en riesgo y, por lo tanto, deben tratarse para prevenir el desarrollo de diabetes<sup>23</sup>.

Creemos que este método, basado en la utilización de técnicas no invasivas, es muy importante y debería aplicarse sistemáticamente a nivel de atención primaria para la identificación y el tratamiento de personas con alto riesgo de desarrollar diabetes.

### EVIDENCIA DE QUE LA DISMINUCIÓN DE LA GLUCEMIA DE AYUNAS REDUCE EL RIESGO DE DIABETES O ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Estudios realizados en personas con TGA demostraron que las intervenciones basadas en la prescripción de estilos de vida saludables (pérdida de peso, aumento de la actividad física) o de ciertas drogas (metformina o acarbosa) previenen o retardan efectivamente el desarrollo de diabetes<sup>24-27</sup>. Igualmente hay

Tabla II. Factores de riesgo para diabetes. Análisis multivariado

	OR	95% CI	Puntaje de riesgo	p
<b>Edad</b>				
50 vs. 30-40	3,7	(2,0-7,0)	13	<0,0001
55-60 vs. 30-40	6,3	(3,5-11,5)	18	<0,0001
<b>Género (m vs. f)</b>	1,5	(1,0-2,2)	4	<0,02
<b>IMC</b>				
25-29 vs. <25	2,1	(1,3-3,5)	7	<0,0001
>30 vs. <25	4,4	(2,6-7,3)	15	<0,0001
<b>Hipertensión conocida</b>	2,7	(1,8-4,0)	10	<0,0001)
<b>Actividad física (sí vs. no)</b>	1,9	(1,0-3,5)	6	<0,006
<b>Familiar con DM</b>	2,0	(1,3-3,0)	7	<0,002

evidencia sobre la posible prevención primaria de ECV en personas con TGA: en el estudio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), la administración de acarbose disminuyó un 49% el riesgo relativo y un 2,5% el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares<sup>28</sup>. En cambio, en el DPP (*US Diabetes Prevention Program*), la administración de metformina no produjo este beneficio, mientras que los cambios de estilo de vida redujeron el riesgo en hipertensos<sup>29</sup>. Hasta el momento, carecemos de evidencia sobre la efectividad de los cambios de estilo de vida o de las drogas en personas con GAA.

### **INCREMENTO DE LA PREVALENCIA DE GAA EN FUNCIÓN DE LA DISMINUCIÓN DEL VALOR DE CORTE PROPUESTO**

La disminución del valor umbral de un parámetro utilizado en una prueba diagnóstica incrementa la frecuencia de determinada condición, en nuestro caso, de personas con GAA. Extrapolando datos del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), la prevalencia de GAA en la población de Estados Unidos aumenta del 6,7% al 24,1% (entre 12 millones y 44 millones de individuos, especialmente en el grupo etario de 20 a 50 años en el cual se registraría un aumento del 3,1 al 17,3%<sup>5</sup>). Algo similar ocurriría en Dinamarca (del 11,8 al 37,6%), Francia (15,9 al 45,2%), área urbana de China (11,2 al 26,7%), área urbana de India (10,6 al 37,6%), Estados Unidos (9,5 al 28,5%)<sup>30</sup> y Singapur (9,5 al 32,3%)<sup>31</sup>. En nuestro país, se estima que aceptando el nuevo valor de corte, habría alrededor de tres millones de personas con GAA<sup>32</sup>. En consecuencia, bajar el umbral diagnóstico para la GAA incrementa su prevalencia de 2 a 5 veces en la mayoría de los países. Como ya mencionamos, esto se haría a expensas de una disminución de la especificidad de la prueba, con aumento de los falsos positivos.

### **BENEFICIOS Y PERJUICIOS DE ROTULAR PERSONAS CON GAA**

No conocemos las consecuencias económicas y sociales del aumento de la prevalencia

de GAA ni su impacto sobre quienes quedan así rotulados, sobre la Salud Pública y sobre la sociedad en general. Podría especularse que aquellas personas con GAA se beneficiarían adoptando estilos de vida saludables, pero no hay datos que demuestren dicho beneficio en quienes tienen glucosa plasmática de 100-126 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) y que no presentan simultáneamente TGA. Por el contrario, habría perjuicios tales como mayores primas de seguros y de cuotas de afiliación en los sistemas de salud prepagos o exclusión de la cobertura por considerársela una condición preexistente<sup>33</sup>.

### **RECOMENDACIONES FINALES**

Dado que todavía no hay evidencias concluyentes respecto a la eficacia terapéutica de diversas estrategias aplicadas en personas con GAA, su identificación no aseguraría lograr la prevención efectiva de una futura diabetes. El propio Comité de la ADA (*Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes*) reconoce que "...se desconocen tanto los factores que pueden influir en la elección de un punto de corte en la GAA como el beneficio o el costo total para una persona con GAA determinado por ningún criterio diagnóstico"<sup>3</sup>. En consecuencia, consideramos que, en función del análisis de las evidencias disponibles, beneficios y perjuicios posibles, no es conveniente en este momento disminuir el umbral de diagnóstico de la glucemia de ayunas.

Creemos también que el término "prediabetes" no debe utilizarse; es preferible su reemplazo por el de "glucemia en ayunas alterada", ya que, si bien el desarrollo de diabetes ocurre en ciertos casos, en otros, la condición se mantiene durante largo tiempo y hasta se ha descrito que un grupo presenta valores normales en determinaciones subsiguientes.

Enfatizamos la necesidad de determinar la glucemia en ayunas por lo menos en dos ocasiones antes de establecer el diagnóstico de diabetes o GAA.

Es importante considerar en mayor riesgo de desarrollar diabetes a aquellas personas con glucemias en ayunas <110 mg/dl (6,1 mmol/l) y que presentan además factores de riesgo para

el desarrollo de diabetes: antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, edad mayor de 45 años, obesidad central, hipertensión arterial, diabetes gestacional previa, síndrome de ovario poliquístico y triglicéridos elevados.

Finalmente, el Consenso de la SAD recomienda mantener el valor de corte original de la GAA (110 mg/dl o 6,1 mmol/l), hasta tanto se

disponga de mayor evidencia para modificarlo y promover el desarrollo de estudios destinados a establecer su relevancia utilizando parámetros clínicos bien definidos. Ello incluiría la aplicación de estrategias de prevención de diabetes y de ECV basadas primordialmente en cambios de estilo de vida y no en el uso de drogas.

## REFERENCIAS

1. 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; 20:1183-1197.
2. World Health Organization: Diabetes Mellitus: 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.
3. Genuth S, Alberti KG, Bennett P y cols. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
4. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A, Wareham NJ. On behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49: 822-827.
5. International Diabetes Federation; IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (article on line). [www.idf.org](http://www.idf.org) (accessed June 2, 2005).
6. Borthery AL, Malerbi DA, Franco LJ. The ROC curve in the evaluation of fasting capillary blood glucose as a screening test for diabetes and IGT. *Diabetes Care* 2002; 17:1269-1272.
7. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwewvr CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42:926-931.
8. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D y cols. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1108-1112.
9. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KGMM. Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000; 23:34-30.
10. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. Excess mortality among individuals with impaired glucose tolerance (IGT) is limited to those who developed diabetes: The San Antonio Heart Study Diabetes 2002; 51(Suppl 2): A229.
11. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D y cols. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; 353:1454-1462.
12. Cicero AF, Dormi A, Nascetti S y cols. 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* 2002; 22:1263-1266.
13. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and no cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26:688-696.
14. Wen CP, Cheng TY, Tsai SP y cols. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care* 2005; 28:2756-2761.
15. Lawes CM, Parag V, Bennett DA y cols. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27:2836-2842.

16. Levitan EB, Song Y, Ford ES y cols. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164:2147-2155.
17. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Fasting Blood Glucose: An Underestimated Risk Factor for Cardiovascular Death. *Diabetes Care* 1999; 22:45-49.
18. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL y cols. The relation of fasting and 2 h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28:2626-2632.
19. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F y cols. Impaired fasting glucose is not a risk factor for atherosclerosis. *Diabet Med* 1999; 16:212-218.
20. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E y cols. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness: the RIAD Study. Risk factors in impaired glucose tolerance for atherosclerosis and diabetes. *Diabet Med* 2000; 17:835-840.
21. American Diabetes Association Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(Sup. 1):21-524.
22. Diabetes PHD (<http://www.diabetes.org/diabetesphd>)
23. Glumer CH, Carstens B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Danish Diabetes Risk Score for targeted Screening. The Inter99 Study *Diabetes Care* 2004; 27:727.
24. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG y cols. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE y cols. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
26. Pan XR, Li GW, Hu YH y cols. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-544.
27. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R y cols. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
28. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R y cols. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494.
29. Ratner R, Goldberg R, Haffner S y cols. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28:888-894.
30. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B y cols. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47:1396-1402.
31. Tai ES, Goh SY, Lee JJ y cols. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes Care* 2004; 27:1728-173.
32. Lapertosa S, Benitez JJ, Céspedes MS, Bordon CR, Alfano M, Lecuna E, De Loreda L, González C, Sereday M. Prevalencia de Diabetes Mellitus en Gobernador Virasoro, Corrientes, Argentina. Comunicación personal 2004.
33. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM. Lowering the Criterion for Impaired fasting Glucose Will Not Provide Clinical Benefit. *Diabetes Care* 2003; 26:3329-3330.

Bioquímicos Dres. Oscar R. Rebolledo y María del Carmen Maselli

## VARIABILIDAD BIOLÓGICA DE LA GLUCEMIA EN AYUNAS

La variabilidad biológica de la glucemia en ayunas se define como su oscilación alrededor de un valor fijado por la homeostasis y puede ser individual o poblacional. La variación de la glucemia en ayunas determinada en la misma persona en días consecutivos (variación intraindividual, expresada como CVi %) es de 4,8 a 8,3%<sup>1-3</sup>, mientras que la variación poblacional (interindividuos) es de 6,9 a 11,0%<sup>1-4</sup>.

## VARIABILIDAD ANALÍTICA DE LA GLUCEMIA

Estimar la variabilidad analítica de la glucemia requiere utilizar un criterio biológico (variación biológica de la determinación) y un método de valoración con calidad analítica adecuada que facilite una toma de decisión médica apropiada.

## MÉTODOS DE VALORACIÓN

Incluyen dos tipos:

- a) los métodos denominados Definitivos o de Referencia que son generalmente procedimientos laboriosos. Tienen valores de variación muy bajos (CV 0,3-0,4%) y de inexactitud (CV <1%); se utilizan para estandarizar los métodos de rutina;
- b) métodos de Rutina, utilizados habitualmente por los laboratorios clínicos empleando equipos de diagnóstico comerciales (reactivo analítico y estándares de calibración).

Los métodos recomendados para valorar la glucemia se basan en la descomposición enzimática de la glucosa (hexoquinasa o glucosa-oxidasa); es recomendable que el laboratorio clínico posea procedimientos de control de calidad interno y externo.

Considerando que el analito glucosa presenta variaciones intra e interindividuos (variaciones individuales y poblacionales: ver *Variabilidad biológica de la glucemia en ayunas*), se pueden acotar las especificaciones deseables para el método analítico. Ellas son: imprecisión  $\leq 2,9\%$  y desvío  $\leq 2,2\%$ , con un error total no superior al 6,9%<sup>1, 3, 4</sup>. Es decir, el método analítico debe tener un error total menor que las diferencias en el valor de la glucemia que queremos detectar.

Para determinar la imprecisión del método expresada como un coeficiente de variación (CV) deseable se emplea la fórmula:  $CV\% < 0,50 \times CVi$ , donde CVi es el coeficiente de variación intraindividual. Por otra parte, la inexactitud calculada como el *Bias* o desplazamiento incluye el concepto de variabilidad biológica poblacional (CVg). La inexactitud o *Bias* deseable se calcula según  $CV\% < 0,250 \times [CVi^2 + CVg^2]^{0,5}$ <sup>1,3,4</sup>.

Los métodos basados en la reacción de la glucosa oxidasa (los más utilizados en nuestro medio) cumplen con los requisitos necesarios ya que presentan un CV% intraensayo entre 0,9-1,2 y CV% interensayo de 1,9-2,5.

**Muestras para el análisis:** para determinar la glucemia en ayunas el paciente debe tener como mínimo 8 h de ayuno previo, y la extracción de sangre debe realizarse en las primeras horas de la mañana. Se puede utilizar sangre o plasma venoso o capilar recolectados de la manera habitual. Si la muestra de plasma no se procesa inmediatamente, se debe utilizar un anticoagulante que contenga fluoruro de potasio para inhibir la glucólisis, ya que el descenso de glucosa de una muestra en contacto con glóbulos es de 10 mg%/hora a temperatura ambiente. Si se utiliza sangre entera, se debe desproteínizar (1 vol. de sangre + 9 vol. de ácido túngstico 17 mmol/L), luego de 5 minutos centrifugar y utilizar el sobrenadante.

## REFERENCIAS

1. Ricos C, Alvarez V, Cava F y cols. Current data bases on biologic variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Invest 1999; 59:491-500. Actualizado a 2006 por The Analytical Commission of the Spanish Society for Clinical Chemistry (Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular- SEQC).
2. Widjaja A, Morris RJ, Levy JC y cols. Within- and between subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. Clin Chem 1999; 45(4): 561-6.
3. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE y cols. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002; 48: 436-72.
4. Lacher DA, Hughes JP, Carroll MD. Estimate of biological variation of laboratory analytes based on the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Clin Chem 2005; 51(2): 450-52.

## D I A B E T E S



**Estamos a su lado brindándole, día a día,  
todo lo que necesita para el cuidado de su salud**

**Medidores de glucosa, tiras reactivas, micro infusores de insulina, aplicadores de insulina,  
medicamentos, cremas para la prevención y el cuidado del pie diabético,  
Delikatessen sin agregado de azúcar.**

*Octubre Mes Aniversario* **DANICO**  
**25** años

**CASA CENTRAL:**

Pasteur 528/32 Tel.: (011) 4959-3100  
danico@danico.com.ar

**DANICO**  
Especializados en Diabetes

**CABALLITO - BELGRANO - MICROCENTRO - LANUS - QUILMES - RAMOS MEJIA - SAN ISIDRO - SAN MIGUEL**