

## DEFINICIÓN, HISTORIA NATURAL Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Pregunta 1.** ¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos (prueba/s a realizar [glucemia plasmática en ayunas, sobrecarga, etc.]) y puntos de corte
- Pregunta 2.** ¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?
- Pregunta 3.** ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?
- Pregunta 4.** ¿Son las reglas predictivas de riesgo la estrategia más adecuada para la detección de pacientes con alto riesgo de diabetes?
- Pregunta 5.** ¿Es efectivo el cribado de diabetes? En su caso, ¿en qué grupos de riesgo?
- Pregunta 6.** ¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de la diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada?
- Pregunta 7.** ¿Cuáles son los criterios de prediabetes?



## PREGUNTA 1

# ¿Cuál es la definición de diabetes? Criterios diagnósticos (prueba/s a realizar [glucemia plasmática en ayunas, sobrecarga, etc.]) y puntos de corte

Josep Franch Nadal, Albert Goday Arno

### INTRODUCCIÓN

El término «diabetes mellitus» (DM) define alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta o en ambas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1999)<sup>1</sup>.

La DM es un proceso crónico que afecta a un gran número de personas, y un problema individual y de salud pública de enormes proporciones.

La DM puede presentarse con síntomas característicos como sed, poliuria, visión borrosa, pérdida de peso y, en ocasiones, polifagia. Frecuentemente, los síntomas no son graves o pueden estar ausentes y, en consecuencia, la hiperglucemia puede provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes del diagnóstico.

### VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

El diagnóstico clínico de la DM se basa en el concepto de que la elevación anormal de la glucemia incrementa el riesgo de las complicaciones crónicas características de la enfermedad, especialmente el aumento de riesgo de padecer retinopatía (menos influida por otros factores). Para determinar esto se utilizaron estudios poblacionales prospectivos (indios pimas, egipcios y población del National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES])<sup>2</sup>, en los que se observó que la prevalencia de retinopatía se incrementaba si la glucemia basal era superior a 125 mg/dl, si la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) era superior a 199 mg/dl o si la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) era igual o superior al 6,5 %. Metaanálisis posteriores, en otras poblaciones (australianos y multiétnicos estadounidenses), no han encontrado un punto de corte válido ni para la glucemia basal<sup>3</sup> ni para la glucemia a las

2 horas de la SOG respecto al incremento de retinopatía, que tiene una relación lineal con la glucemia<sup>4</sup>.

Los umbrales de glucemia para definir un aumento en la mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares no están claros<sup>5-7</sup>. Tampoco existen suficientes datos para definir los niveles de glucemia normales<sup>8</sup>. Es decir, el diagnóstico clínico de la DM se basa en la capacidad predictiva de unos puntos de corte de la glucemia o su equivalente (HbA<sub>1c</sub>), que son variables cuantitativas continuas. El uso de unos determinados puntos de corte en el diagnóstico siempre es una decisión arbitraria e implica necesariamente los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo. Por tanto, todavía en la actualidad no tenemos una prueba que determine con seguridad qué persona va a presentar las complicaciones de la enfermedad.

El primer intento de unificar los **criterios diagnósticos** para la DM corresponde a la American Diabetes Association (ADA) en 1997<sup>9</sup>, y fueron corroborados por la OMS en 1999. Los criterios actualmente aceptados corresponden a la actualización de 2010 de la ADA<sup>2</sup> y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos: la glucemia plasmática en ayunas (o basal), la glucemia al azar, la SOG (con 75 g) o la HbA<sub>1c</sub>. Cada una de estas cuatro vías, en ausencia de una hiperglucemia inequívoca, se debe confirmar en los días siguientes.

La HbA<sub>1c</sub> se ha incorporado como criterio diagnóstico en la revisión de 2010<sup>2</sup>, dada su correlación con los valores glucémicos de los últimos tres meses aproximadamente y su reconocida asociación con la presencia de complicaciones crónicas de la enfermedad, aunque su validez se había cuestionado<sup>10</sup>.

Estos criterios diagnósticos reconocen grupos intermedios de sujetos cuyos niveles de glucosa, aunque no cumplen los criterios de DM, son demasiado elevados para considerarlos normales. Incluirían la

intolerancia oral a la glucosa, la alteración de la glucosa basal y los valores elevados de la HbA<sub>1c</sub>. Estas tres situaciones indican un mayor riesgo para desarrollar DM. La tendencia global es a agruparlas bajo el concepto de «prediabetes», aunque lo cierto es que puede haber diferencias fisiopatológicas y no todos los sujetos desarrollarán la DM, por lo que posiblemente es mejor mantener la denominación de «mayor riesgo de DM».

Los puntos de corte aceptados para el diagnóstico de estas entidades se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de la American Diabetes Association de 2010<sup>2</sup>

	Criterios diagnósticos
<b>Diabetes</b>	1. Síntomas y glucemia al azar $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) 2. Glucemia en ayunas $\geq 126$ mg/dl* (7 mmol/l) 3. Glucemia a las 2 horas de SOG $\geq 200$ mg/dl* (11,1 mmol/l) 4. HbA <sub>1c</sub> $\geq 6,5$ %*
<b>Glucemia basal alterada</b>	Glucemia en ayunas: 100-125 mg/dl (5,5-6,9 mmol/l)
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	Glucemia entre 140 y 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) a las 2 horas de SOG con 75 g glucosa
<b>Mayor riesgo de diabetes</b>	HbA <sub>1c</sub> del 5,7-6,4 %
* Es necesario comprobar el diagnóstico con una nueva determinación de glucemia en ayunas, SOG o HbA <sub>1c</sub> . HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	

## APLICABILIDAD

Pueden existir dudas sobre el valor diagnóstico de los puntos de corte en los valores glucémicos predictores de la presencia de la retinopatía, pero los criterios actuales gozan de un amplio consenso en todo el mundo, lo que es fundamental en la práctica clínica y en la comparabilidad de estudios.

Una posible modificación futura de estos criterios debería gozar previamente de un consenso universal.

Dada la complejidad metodológica de la SOG, en la práctica se recomienda que para el diagnóstico de la DM tipo 2 solo se utilice en situaciones especiales en que puedan existir discrepancias entre la glucemia plasmática en ayunas y la HbA<sub>1c</sub> (figura 1).

## CALIDAD

### Media

Los criterios diagnósticos de la DM tipo 2 respecto a la prevalencia de retinopatía tienen importantes variaciones en la sensibilidad y la especificidad diagnóstica según las poblaciones y los diferentes estudios prospectivos.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

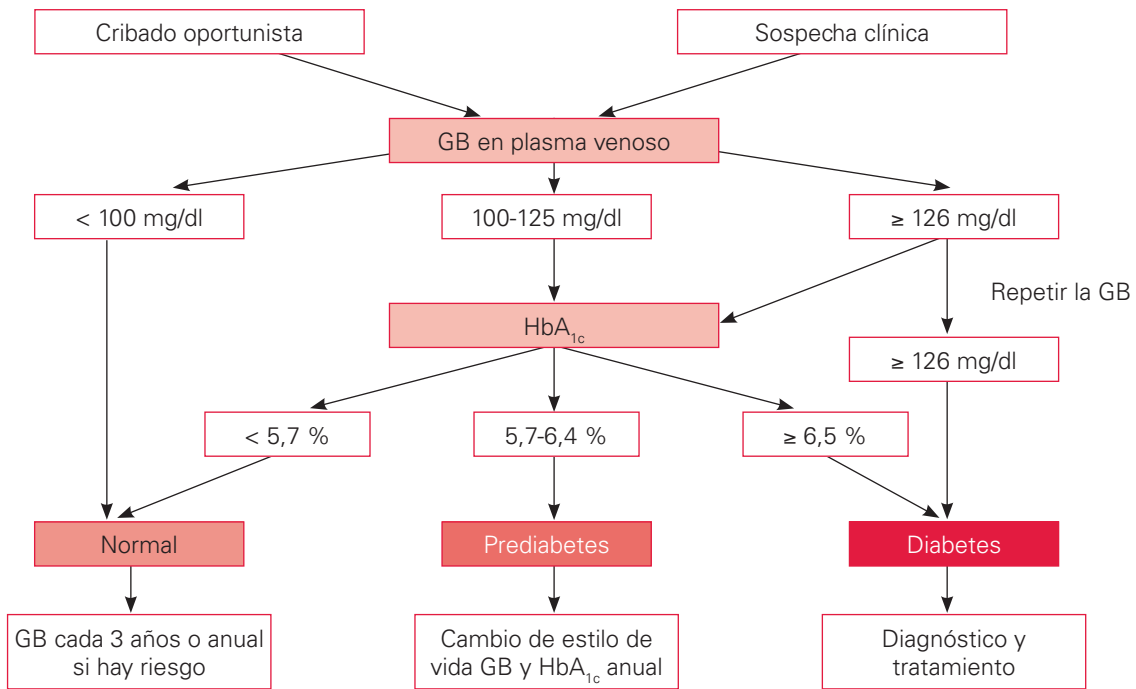
Véase la tabla 2.

### JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

La DM es una patología muy frecuente y potencialmente muy grave.

**Tabla 2** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
3	La glucemia plasmática en ayunas, la glucemia a las 2 horas de la SOG y la HbA <sub>1c</sub> son variables cuantitativas continuas. El uso de puntos de corte con finalidades diagnósticas implica los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo
3	No existen estudios que delimiten con precisión cuál es el valor de normalidad de estas variables
2+	Los valores de los puntos de corte de los distintos parámetros glucémicos para el diagnóstico de la DM y las situaciones de riesgo para DM se establecen a partir de estudios observacionales prospectivos
2+	Valores altos de la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia a las 2 horas de la SOG y la HbA <sub>1c</sub> se asocian con una mayor prevalencia de retinopatía
Grado de recomendación	Recomendación
C	El diagnóstico de la DM se establece a partir del punto de corte de la glucemia plasmática en ayunas ( $\geq 126$ mg/dl), la glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g de glucosa ( $\geq 200$ mg/dl) o la HbA <sub>1c</sub> ( $\geq 6,5$ %). En ausencia de síntomas, debe comprobarse el diagnóstico con una nueva determinación
D	Por su complejidad y alta variabilidad, la SOG con 75 g de glucosa debe reservarse para situaciones en las que exista discrepancia entre la glucemia plasmática basal y la HbA <sub>1c</sub>
DM: diabetes mellitus; HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	



GB: glucemia basal; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Existen dudas sobre la validez diagnóstica de los puntos de corte de las determinaciones glucémicas por su diferente capacidad predictiva sobre la retinopatía según los estudios. Por otro lado, si el objetivo de la atención a las personas diabéticas es reducir la morbilidad de las complicaciones, no parece lógico que el diagnóstico se base solo en la presencia de retinopatía sin valorar las

otras complicaciones, como la nefropatía o las macrovasculares.

Sin embargo, mientras no se disponga de un método que permita superar estas limitaciones, hay que utilizar criterios diagnósticos comunes y consensuados mundialmente, especialmente si son fáciles de aplicar, como la glucemia en ayunas o la HbA<sub>1c</sub>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33(Suppl 1):S62-9.
3. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. Lancet 2008;371(9614):736-43.
4. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K; DETECT-2 Collaboration Writing Group. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. Diabetes Care 2011;34(1):145-50.
5. 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;29:26-31.
6. 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;164:2147-55.
7. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. 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;28:2626-32.
8. 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.
9. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97.
10. Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. Diabetes Care 2009;32:141-7.

## PREGUNTA 2

### ¿Cuál es la validez diagnóstica de la hemoglobina glucosilada para el diagnóstico de la diabetes frente a la sobrecarga oral de glucosa y la glucemia basal en plasma venoso?

Josep Franch Nadal, Albert Goday Arno

Los criterios actualmente aceptados para diagnosticar la diabetes mellitus (DM) se corresponden a los promulgados en enero de 2010 por la American Diabetes Association (ADA)<sup>1</sup> y se basan en los puntos de corte de cuatro parámetros glucémicos (glucemia basal en plasma venoso, glucemia al azar, glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa [SOG] con 75 g y la hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]) y su capacidad predictiva sobre el posterior desarrollo de las complicaciones específicas de la enfermedad (especialmente la retinopatía). Las cuatro pruebas tienen distinta sensibilidad y especificidad, además de distinta aplicabilidad en la práctica asistencial<sup>2</sup>:

- **Glucemia basal en plasma venoso.** Es el método recomendado para el diagnóstico de DM y en los estudios poblacionales. Es un test preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. La medición de glucosa en plasma es aproximadamente el 11 % mayor que la de glucosa medida en sangre capilar (excepto en situación posprandial, en que son equiparables). Las limitaciones incluyen la necesidad de 8 horas de ayuno previas a la extracción, un coeficiente de variación que oscila entre el 5,7<sup>3</sup> y el 15 %<sup>4</sup> y una baja sensibilidad para detectar las complicaciones microvasculares.
- **La glucemia al azar.** Muestra distinto valor según el punto de corte elegido<sup>5</sup>. Para el diagnóstico de DM se recomienda que sea igual o superior a 200 mg/dl en presencia de sintomatología típica. Para valores entre 140 y 180 mg/dl tiene una alta especificidad (del 92 al 98 %), pero se debe confirmar con otra prueba, puesto que su sensibilidad es baja (del 39 al 55 %)<sup>6</sup>.
- **Test de SOG.** Es la determinación de glucemia en plasma venoso a las 2 horas de una ingesta de 75 g de glucosa en los adultos. Aunque tradicionalmente se había considerado como el patrón de oro para el diagnóstico de la DM, este hecho no se sustenta en estudios que hayan demostrado su superioridad sobre los otros métodos ni en una mayor capacidad predictiva sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>7</sup>. Las reco-

mendaciones sobre su uso difieren: la ADA no la aconseja en la práctica habitual, a diferencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propone su empleo en el diagnóstico de DM asintomática. Entre las limitaciones de la SOG destacan su escasa reproducibilidad (coeficiente de variación mayor que los otros dos métodos: superior al 16 %<sup>8</sup>), la dificultad del cumplimiento en la preparación (ingesta de abundantes hidratos de carbono los días previos, 8 horas de ayuno antes de la prueba y 2 horas de duración) y que es más costosa e incómoda. Su utilidad viene promovida por el hecho de que la glucemia basal puede llegar a dejar sin diagnosticar al 30-45 % de la población diabética<sup>9</sup> (DM desconocida), especialmente en población anciana y, sobre todo, en el sexo femenino<sup>10</sup>. Es el único método que permite detectar la intolerancia a la glucosa como situación de riesgo para la DM. No existe acuerdo sobre cuándo debe estar indicada.

- **HbA<sub>1c</sub>.** Refleja la media de las determinaciones de glucemia en los últimos 2-3 meses en una sola medición y puede realizarse en cualquier momento del día sin preparación previa ni ayuno. Sus coeficientes de variación intraindividual (aproximadamente el 0,8 %<sup>3</sup>) e interindividual (de menos del 2<sup>4</sup> al 3,6 %<sup>3</sup>) son los menores de las tres pruebas. Es la prueba más recomendada para el control glucémico de la DM y, recientemente, también se ha aceptado como criterio de diagnóstico de la enfermedad. Las críticas para su uso como método diagnóstico se basan en la tradicional falta de estandarización en su determinación (hasta hace poco existían tres metodologías de laboratorio distintas que ahora ya se han estandarizado con el método NGSD/DCCT), la baja sensibilidad (entre el 25 y el 50 %), posibles diferencias raciales (mayores valores en raza negra), elevación de su valor con la edad y la interferencia con anemias o algunos medicamentos<sup>4</sup>. Varios estudios muestran que, utilizando la HbA<sub>1c</sub> como criterio diagnóstico, el número de personas en las que se diagnosti-

ca la DM es menor que si se emplea la glucemia basal (un 30 % aproximadamente) o la SOG (un 65 % aproximadamente)<sup>11</sup>.

Un estudio prospectivo<sup>12</sup> en pacientes no diabéticos comprueba que la HbA<sub>1c</sub> predice igual que la glucemia basal el riesgo de padecer DM y mejor el riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa.

Para estudiar la utilidad de la HbA<sub>1c</sub> como test diagnóstico se han realizado diversos estudios poblacionales que calculan su sensibilidad, especificidad y valor predictivo de diferentes puntos de corte sobre otros métodos de diagnóstico (habitualmente, la combinación de la glucemia basal  $\geq$  126 mg/dl o la glucemia a las 2 horas de la SOG  $\geq$  200 mg/dl, según las recomendaciones de la ADA<sup>1</sup>). En la tabla 1 se muestran los datos obtenidos en algunos de estos estudios.

Por tanto, en función de las variaciones registradas en los distintos estudios poblacionales, para un valor de corte de la HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6,5 %, la sensibilidad diagnóstica será de aproximadamente un 40 % con una especificidad del 99 %<sup>13</sup>. Pero, posiblemente, el patrón de oro no debería ser el valor de la glucemia medido

por otro método (glucemia basal, SOG o combinaciones de ambos), sino la capacidad predictiva sobre las complicaciones de la DM, en especial la retinopatía diabética, que es la que presenta menos influencia de otros factores de riesgo no glucémicos<sup>19</sup>. En este sentido existen varios estudios que han demostrado el valor de la HbA<sub>1c</sub>, como vemos en la tabla 2.

Una revisión sistemática de la OMS en el año 2010<sup>26</sup> sobre siete estudios que analizan la relación de la HbA<sub>1c</sub> con la retinopatía diabética recomienda el punto de corte del 6,5 % en el diagnóstico de la DM. Aunque para la retinopatía diabética incipiente los datos son más escasos, existe consistencia como para recomendar el 6,5 % de HbA<sub>1c</sub> como diagnóstico de DM tipo 2 por la sensibilidad, especificidad y curva ROC (*receiver operating characteristic*) que presenta para la detección de retinopatía diabética (área bajo la curva de 0,9).

También se ha comprobado la relación entre los valores de HbA<sub>1c</sub> y la presencia de la enfermedad renal crónica (otra complicación microvascular)<sup>27</sup>.

La ADA considera «prediabetes» (no totalmente equiparable a la «glucemia basal alterada» o a la

**Tabla 1** Estudios poblacionales sobre la utilidad de la HbA<sub>1c</sub> como test diagnóstico

Estudio	n	Punto de corte (%)	Patrón de oro	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Rancho Bernardo study <sup>13</sup>	2107	6,5	GB + SOG	44	79		
China <sup>14</sup>	4886	6,3 6,5	GB + SOG	62,8 50,5	96,1 98,1	52 63	98 97
DCCT <sup>15</sup>	1439	6,5	Glucemia media	42,8	99,6	87	100
Jimeno et al. <sup>16</sup>	454	6,4	GB + SOG	47,6	100	100	41
Hoorn study <sup>17</sup>	2753	5,7 6,5	GB + SOG	78 24	83 99	16 93	99 97
Metaanálisis de 9 estudios <sup>18</sup>	4593	6,1	GB + SOG	78-81	79-84		

GB: glucemia basal; SOG: sobrecarga oral de glucosa; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 2** Estudios incidencia/prevalencia para validación punto de corte HbA<sub>1c</sub>

Estudio	n	Criterio	Punto de corte recomendado
Colagiuri et al. (DETECT-2) <sup>20</sup>	44 623 (20-79 años)	Prevalencia de RD	6,5 %
Sabanayagam et al. <sup>21</sup>	3190 (40-80 años)	Prevalencia de RD	6,6-7 %
Tsugawa et al. <sup>22</sup>	21 137 (> 21 años)	Incidencia y prevalencia de RD	6,5 %
Selvin et al. <sup>23</sup>	11 357	Prevalencia de RD y ERC	6,5 %
Tsugawa et al. <sup>24</sup>	3812 (> 40 años)	Prevalencia de RD	Raza blanca: 6,5 % Raza negra: 5,5-5,9 %
Xin et al. <sup>25</sup>	2551 (18-79 años)	Prevalencia de RD	6,4 %

ERC: enfermedad renal crónica; RD: retinopatía diabética.

«intolerancia oral a la glucosa») valores de HbA<sub>1c</sub> entre el 5,7 y el 6,5 %<sup>28</sup>, aunque algún estudio sugeriría que en España el riesgo de DM se incrementa a partir de valores de HbA<sub>1c</sub> > 6 % (no del 5,7 %)<sup>29</sup>.

La Australian Diabetes Society recomienda que a las personas con riesgo de desarrollar DM (según

el Australian type 2 diabetes risk assessment tool [AUSDRISK]) se les realice un cribado de la enfermedad mediante una determinación de la HbA<sub>1c</sub><sup>30</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 3.

Tabla 3 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La glucemia a las 2 horas de la SOG con 75 g se ha considerado el patrón de oro para el diagnóstico de la DM tipo 2 sin estudios que avalen su superioridad sobre las otras mediciones glucémicas
II diagnóstico	La HbA <sub>1c</sub> presenta una sensibilidad menor que la glucemia basal y la SOG para el diagnóstico de DM, pero una especificidad muy alta
II diagnóstico	La HbA <sub>1c</sub> presenta menor variabilidad inter e intraindividual e inestabilidad en la conservación de las muestras frente a la SOG y la glucemia plasmática basal
2+	La HbA <sub>1c</sub> en estudios prospectivos ha demostrado su asociación con la presencia y evolución de la retinopatía diabética
2+	La HbA <sub>1c</sub> en estudios con poblaciones no diabéticas ha demostrado su capacidad predictiva de desarrollar la DM, riesgo de morbilidad cardiovascular y muerte por cualquier causa
Grado de recomendación	Recomendación
C	La HbA <sub>1c</sub> es un método útil en el diagnóstico de la DM tipo 2 por su sencillez, su menor variabilidad y su asociación con la retinopatía diabética, aunque su sensibilidad es baja
C	El punto de corte de la HbA <sub>1c</sub> ≥ 6,5 % es el que presenta una mayor validez diagnóstica
C	Valores de HbA <sub>1c</sub> < 6,5 % de HbA <sub>1c</sub> no descartan el diagnóstico de DM, aunque el riesgo padecer una retinopatía diabética es muy bajo
DM: diabetes mellitus; HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada; SOG: sobrecarga oral de glucosa.	

### BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62-9.
- Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2010;81:863-70.
- Bloomgarden ZT. A1C: recommendations, debates, and questions. *Diabetes Care* 2009;32:141-7.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- Tabaei BP, Herman WH. A multivariate logistic regression equation to screen for diabetes: development and validation. *Diabetes Care* 2002;25:1999-2003.
- 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;93:2447-53.
- Davidson MB. Counterpoint: the oral glucose tolerance test is superfluous. *Diabetes Care* 2002;25:1883-5.
- EDESG. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *BMJ* 1998;317:371-5.
- 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.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al.; Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010;33:562-8.
- 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;362:800-11.
13. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
  14. Bao Y, Ma X, Li H, Zhou M, Hu C, Wu H, et al. Glycated haemoglobin A1c for diagnosing diabetes in Chinese population: cross sectional epidemiological survey. *BMJ* 2010;340:c2249.
  15. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
  16. Jimeno J, Molist N, Franch J, Morató J, Otzet I, Pons P. Diagnosticando la diabetes mellitus tipo 2: en atención primaria, con la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es suficiente. *Aten Primaria* 2004;34:222-30.
  17. Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
  18. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2007;24:333-43.
  19. Marshall SM, Flybiorg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006;333(7566):475-80.
  20. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(1):145-50.
  21. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia* 2009;52(7):1279-89.
  22. Tsugawa Y, Takahashi O, Meigs JB, Davis RB, Imamura F, Fukui T, et al. New diabetes diagnostic threshold of hemoglobin A(1c) and the 3-year incidence of retinopathy. *Diabetes* 2012;61(12):3280-4.
  23. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
  24. Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012;157(3):153-9.
  25. Xin Z, Yuan MX, Li HX, Hua L, Feng JP, Shi J, et al. Evaluation for fasting and 2-hour glucose and HbA1c for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in a Chinese population. *PLoS One* 2012;7(7):e40610.
  26. 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: [www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2011/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/). Último acceso: marzo 2015.
  27. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, et al. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes* 2011;60(1):298-305.
  28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl 1):S8-17.
  29. Giráldez-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.
  30. MSAC Public Summary Document. Application n.º 1267. HbA1c testing for the diagnosis of diabetes mellitus. 2014.

## PREGUNTA 3

# ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?

Juan Martínez Candela

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y conductuales. Es necesario identificar a las personas con alto riesgo de DM2 para poder ofrecerles intervenciones que han demostrado retrasar o evitar la enfermedad.

### VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

Para tratar de establecer los factores de riesgo de la DM2, se han utilizado como fuentes las guías de práctica clínica que abordan la cuestión: la del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2012<sup>1</sup>, la guía europea sobre prevención de la DM2<sup>2</sup> y la revisión de UpToDate actualizada en enero de 2015<sup>3</sup>.

### Factores de riesgo no modificables

- **Edad.** La prevalencia de DM2 aumenta a partir de la mediana edad, y es mayor en la tercera edad<sup>2</sup>.
- **Raza/etnia.** El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos (indios, alaskaños, hawaianos, etc.), que además presentan una evolución más rápida a diabetes mellitus (DM)<sup>1,3</sup>.
- **Antecedente de DM2 en un familiar de primer grado.** Los individuos con padre o madre con DM2 tienen entre dos y tres veces (cinco o seis si ambos padres presentan la condición) mayor riesgo de desarrollar la enfermedad<sup>3</sup>.
- **Antecedente de DM gestacional.** Las mujeres con antecedentes de DM gestacional tienen alrededor de 7,5 veces mayor riesgo de DM2 en comparación con las mujeres sin la condición<sup>4</sup>.
- **Síndrome del ovario poliquístico.** Este síndrome se ha asociado a alteraciones en la regulación de la glucosa en diferentes poblaciones; en Estados Unidos hasta un 40 % de las mujeres con síndrome del ovario poliquístico tiene alterada su regulación de la glucosa a los 40 años<sup>2</sup>, y un metaanálisis reveló aproximadamente tres veces ma-

yor riesgo de DM gestacional en las mujeres con dicho síndrome, *odds ratio* de 2,94 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,70-5,08)<sup>5</sup>.

### Factores de riesgo modificables

- **Obesidad, sobrepeso y obesidad abdominal.** La obesidad (índice masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m<sup>2</sup>) aumentan el riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2 en todas las edades. Actúan induciendo resistencia a la insulina. Más del 80 % de los casos de DM2 se puede atribuir a la obesidad, y su reversión también disminuye el riesgo y mejora el control glucémico en pacientes con DM establecida<sup>2</sup>. En el Nurses' Health Study el riesgo relativo (RR) ajustado por edad para DM fue 6,1 veces mayor para las mujeres con IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> que para aquellas con IMC  $< 22$  kg/m<sup>2</sup>. Igualmente, un aumento de 1 cm en el perímetro de cintura eleva el riesgo de DM2 y de glucemia basal alterada en un 3,5 y un 3,2 %, respectivamente<sup>6</sup>. Los estudios que tratan de discernir la importancia relativa del perímetro de cintura en comparación con el IMC respecto al riesgo de desarrollar DM2 no han mostrado una importante ventaja de uno sobre el otro<sup>2</sup>.
- **Sedentarismo.** Un estilo de vida sedentario reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso, lo que eleva el riesgo de DM2. Entre las conductas sedentarias, ver la televisión mucho tiempo se asocia con el desarrollo de obesidad y DM. La actividad física de intensidad moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM2 (RR: 0,70; IC del 95 %: 0,58-0,84), independientemente de la presencia o ausencia de intolerancia a la glucosa, como han demostrado diversos estudios<sup>3</sup>.
- **Tabaquismo.** El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de DM2 dependiente dosis (cuantos más cigarrillos, mayor riesgo) (RR: 1,4; IC del 95 %: 1,3-1,6), según un metaanálisis de 25 estudios que analizan la relación. Dejar de fumar puede reducir el riesgo de DM. El beneficio es evidente cinco años después del abandono, y se equipara al de los que nunca fumaron después de 20 años<sup>3</sup>.

- **Patrones dietéticos.** Una dieta caracterizada por un alto consumo de carnes rojas o precocinadas, productos lácteos altos en grasa, refrescos azucarados, dulces y postres se asocia con un mayor riesgo de DM2 independientemente del IMC, actividad física, edad o antecedentes familiares (RR: 1,6; IC del 95 %: 1,3-1,9). El riesgo fue significativamente mayor (RR: 11,2) entre los sujetos que consumen esta dieta y son obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> frente a < 25 kg/m<sup>2</sup>). En contraste, aquellos que siguen una dieta caracterizada por mayor consumo de verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales tienen una modesta reducción del riesgo (RR: 0,8; IC del 95 %: 0,7-1,0)<sup>3</sup>. En cuanto a la dieta mediterránea (alto contenido de frutas, verduras, cereales integrales y nueces y aceite de oliva como principales fuentes de grasa), el estudio PREDIMED concluyó que la dieta reduce la aparición de DM2 hasta un 40 %, sin necesidad de reducción de peso<sup>7</sup>. Respecto a los componentes individuales de la dieta, el consumo de productos lácteos bajos en grasa, fibra, nueces, café, café descafeinado y té verde a largo plazo disminuyen el riesgo de DM2 (un 7 % de reducción del riesgo por cada taza de café), aunque no se considera probada una relación causa-efecto para recomendar el consumo de café como estrategia preventiva<sup>3</sup>.
- **Trastornos de regulación de la glucosa.** También llamados prediabetes o estados intermedios de hiperglucemia, incluyen glucemia basal alterada, tolerancia alterada a la glucosa y elevación de la hemoglobina glucosilada, y ya se han definido en apartados anteriores. Su presencia aislada o conjuntamente supone un mayor riesgo de DM2.
- **Condicionantes clínicos asociados a mayor riesgo de DM2.** Los pacientes con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca avanzada (clase III de la New York Heart Association [NYHA]) tienen mayor riesgo de desarrollar DM (RR = 1,7; IC del 95 %: 1,1-2,6)<sup>1,3</sup>. La hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio y el ictus también se asocian con mayor riesgo de DM2<sup>1,3</sup>.
- En cuanto a la DM inducida por fármacos, los antipsicóticos atípicos olanzapina y clozapina se asocian a un mayor riesgo de desarrollar DM2; entre los fármacos del área cardiovascular, la combinación de  $\beta$ -bloqueantes y diuréticos tiazídicos también se asocia al desarrollo de DM, al igual que otros fármacos, como glucocorticoides, anticon-

ceptivos orales, ciclosporina, tacrolimús, antirretrovirales (por ejemplo, inhibidores de la proteasa), ácido nicotínico, clonidina, pentamidina y hormonas agonistas de la gonadotropina<sup>2,3</sup>. Respecto a las estatinas, su uso confiere un pequeño aumento del riesgo de desarrollar DM y el riesgo es ligeramente mayor con tratamiento intensivo frente a moderado (RR: 1,12; IC del 95 %: 1,04-1,22).

- **Otros factores.** Se ha comprobado una relación en forma de U entre el peso al nacer y el riesgo de DM2. Un peso alto o bajo al nacer se asocia similarmente con mayor riesgo de DM2 durante la vida (*odds ratio*: 1,36 y 1,47, respectivamente). Los niños prematuros, cualquiera que sea su peso, también pueden estar en mayor riesgo de DM2<sup>2,3</sup>. La lactancia materna se asocia con una disminución del riesgo de DM: un 15 % de reducción por cada año de lactancia hasta 15 años después del último parto; en las madres con DM gestacional no hay beneficios<sup>3</sup>.

### APLICABILIDAD Y CONSISTENCIA

Todas las guías consultadas coinciden en considerar los factores descritos anteriormente como factores de riesgo de DM2. La edad, el IMC, el perímetro de cintura, una historia familiar de DM2, antecedentes de alteración en la regulación de glucosa (incluyendo DM gestacional) y sedentarismo se señalan como los principales factores de riesgo y son aplicables a nuestra población.

### RELEVANCIA/IMPACTO CLÍNICO

Como el riesgo de padecer la enfermedad aumenta con el número de factores de riesgo presentes en el individuo, y con el fin de mejorar la identificación de aquellos con mayor riesgo de DM2 sin necesidad de realizar pruebas de laboratorio, se han publicado multitud de reglas de predicción clínicas, herramientas que han de ser fiables, sencillas y prácticas. Tienen que validarse en el contexto en el que se vayan a aplicar, y se tiende a considerar el FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) –que permite categorizar a los individuos en cuatro categorías de riesgo: bajo, moderado, alto y muy alto– como el de mejor rendimiento diagnóstico<sup>1-3</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	Los principales factores de riesgo para desarrollar DM2 son la edad, obesidad o sobrepeso, antecedente familiar de DM2, alteraciones en la regulación de la glucosa (incluida la DM gestacional), patrones dietéticos poco saludables y sedentarismo
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se recomienda la caracterización de individuos de alto riesgo de desarrollar DM para prevenir el desarrollo de DM2 a través de intervenciones en los estilos de vida
DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

## BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. Issued july 2012. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ph38> [último acceso: 23 de febrero de 2015].
2. 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.
3. McCulloch DK, Robertson RP. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponible en: URL: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus> [último acceso: 23 de febrero de 2015].
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
6. Bombelli M, Facchetti R, Sega R, Carugo S, Fodri D, Brambilla G, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage. *Hypertension* 2011;58:1029-35.
7. 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.

## PREGUNTA 4

### ¿Son las reglas predictivas de riesgo la estrategia más adecuada para la detección de pacientes con alto riesgo de diabetes?

Rosario Serrano Martín

La evidencia actual ha demostrado el beneficio para las personas con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de un diagnóstico precoz seguido de una intervención intensiva en el estilo de vida<sup>1-5</sup>. Por lo tanto, el uso de herramientas que permitan identificar a personas en riesgo de padecer la enfermedad en los próximos años es una labor crucial y rentable. Los métodos tradicionales basados en pruebas de laboratorio (test de tolerancia oral a la glucosa, glucemia basal, hemoglobina glucosilada), al ser invasivos, son incómodos para el paciente, además de costosos. Por ello, se han buscado herramientas de evaluación del riesgo que sean simples, fiables y rentables para que puedan realizarse en un entorno clínico o comunitario.

En todo el mundo, más de 10 reglas de predicción clínica se han desarrollado a partir de diferentes poblaciones<sup>6-17</sup>. Resulta imposible hacer una valoración comparativa entre ellas y dar un estimador común, debido a su variabilidad en numerosos aspectos<sup>18-20</sup>. Sin embargo, todas ellas coinciden en afirmar que las reglas de predicción clínica han de validarse en el contexto en el que se vayan a aplicar<sup>21</sup>. No obstante, el FINnish Diabetes Risk SCore (FINDRISC) tiene múltiples ventajas sobre otras escalas de riesgo y aporta una capacidad razonablemente alta de predecir la diabetes mellitus (DM) no diagnosticada y la prediabetes.

El FINDRISC, basado en los resultados de la incidencia de DM2 durante el seguimiento prospectivo de una cohorte de base poblacional finlandesa durante 10 años, se desarrolló para identificar a los sujetos con alto riesgo de desarrollar DM. Se trata de un test de ocho ítems que se puede autoadministrar y que permite detectar a sujetos de alto riesgo en la población general y en la práctica clínica habitual e identificar DM2 no detectada, intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico. Además, este test se ha evaluado en varios países y ha alcanzado una buena validez en la mayoría de estas poblaciones<sup>22-25</sup>.

En los estudios de validación del FINDRISC realizados en España existe cierta controversia acerca de cuál es el mejor punto de corte<sup>26,27</sup>. El punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del FINDRISC en el estudio Pizarra fue de 9 puntos, con un valor predictivo positivo del 22,2 % y un valor predictivo negativo del 95,1 %<sup>26</sup>. En cambio, en el ensayo clínico DE-PLAN de prevención de la DM, el punto de corte de riesgo elevado utilizado fue de 15 puntos<sup>27</sup>, que es el recomendado por las guías europeas<sup>28</sup> a propuesta de los autores del test<sup>29</sup>. En el estudio DE-PLAN el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) determinó el valor igual o superior a 14 como el mejor para detectar DM con una sensibilidad del 75,9 % y una especificidad del 52,3 %, y para la prediabetes, del 65,8 y el 56,7 %, respectivamente. El valor predictivo negativo para DM fue del 95,5 y del 78,4 % para la prediabetes<sup>27</sup>.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>30</sup> recomienda realizar el cálculo de riesgo mediante el FINDRISC al menos cada 3-5 años en personas a partir de los 40 años, y también entre los 25 y 39 años en caso de presencia de factores de riesgo de DM2 o raza china o negra. La Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>31</sup> recomienda también un cribado mediante una regla de predicción clínica validada como el FINDRISC cada 3-5 años, con una frecuencia anual en personas con alto riesgo de DM2, y aconseja la utilización de hemoglobina glucosilada como prueba diagnóstica tras el FINDRISC. En cambio, la American Diabetes Association (ADA) recomienda la glucemia basal cada cuatro años en pacientes mayores de 45 años y anual en los que tengan alguna glucemia previa alterada o riesgo elevado de DM<sup>32</sup>.

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 prediabetes<sup>33</sup>. En dicho documento el grupo de trabajo recomienda una periodicidad de

cribado de prediabetes y de DM2 (tabla 1) cada cuatro años a partir de los 40-45 años, y una frecuencia anual en personas con alto riesgo de padecer DM2. Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia en ayunas cada cuatro años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular, o bien el cribado en dos etapas mediante el

FINDRISC cada cuatro años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

**Tabla 1** Estrategias de cribado de prediabetes y diabetes

### Cribado oportunista actual dentro del contexto de cribado de otros factores de riesgo cardiovascular

- Cribado de prediabetes y DM2 cada 4 años, mediante GB, a partir de los 45 años
- Cribado de DM2 anual mediante GB en personas de riesgo, definidas por antecedentes familiares de primer grado, hipertensión, hiperlipemia, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, tratamientos con fármacos hiperglucemiantes (antipsicóticos, corticoides, etc.), diabetes gestacionales o patología obstétrica previas, GBA o ITG, hiperandrogenismo funcional ovárico o etnias de riesgo
- Si existe GB de 110-125 mg/dl, se debe comprobar la HbA<sub>1c</sub> (o TTOG)
- Si son diabéticos: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico

### Cribado en dos etapas mediante el test FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años, y entre los 25 y 39 años si existen factores de riesgo de DM2, y realizar la GB en segundo término

- < 15 puntos: repetir FINDRISC a los 4 años
- ≥ 15 puntos: realizar GB:
  - a) Si no hay DM2 ni prediabetes: FINDRISC cada año, y si es ≥ 15, realizar GB
  - b) Si hay prediabetes: HbA<sub>1c</sub> (o TTOG) y control anual con GB y HbA<sub>1c</sub>
  - c) Si existe diabetes: tratamiento de DM2 y seguimiento clínico

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FINDRISC: FINnish Diabetes Risk Score; GB: glucemia basal (mg/dl); GBA: glucemia basal alterada; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; ITG: intolerancia oral a la glucosa; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Tomada de Mata-Cases et al.<sup>33</sup>.

**Tabla 2** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
Ib	El FINDRISC se ha evaluado para el cribado de diabetes y prediabetes en varios países y ha alcanzado una buena validez en la mayoría de estas poblaciones
II	Los estudios de validación del FINDRISC realizados en España no dejan claro el punto de corte que define a los pacientes de alto riesgo
Ib	El cribado mediante el FINDRISC y la intervención educativa posterior permiten retrasar o disminuir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia basal cada 4 años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular
D	Se sugiere el cribado en 2 etapas mediante el FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15

FINDRISC: FINnish Diabetes Risk Score.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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;346:393-403.
2. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen 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;344:1343-50.

3. Vermunt PW, Milder IE, Wielaard F, De Vries JH, Baan CA, Van Oers JA, et al. A lifestyle intervention to reduce type 2 diabetes risk in Dutch primary care: 2.5-year results of a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:e223-314.
4. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, Cos X, Solé C, et al. 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;55:1319-28.
5. Nilsen V, Bakke PS, Gallefoss F. Effects of lifestyle intervention in persons at risk for type 2 diabetes mellitus - results from a randomised, controlled trial. *BMC Public Health* 2011;11:893.
6. Bang H, Edwards AM, Bomback AS, Ballantyne CM, Brillon D, Callahan MA, et al. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk. *Ann Intern Med* 2009;151:775-83.
7. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1040-5.
8. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ* 2009;338:b880.
9. Kahn HS, Cheng YJ, Thompson TJ, Imperatore G, Gregg EW. Two risk-scoring systems for predicting incident diabetes mellitus in US adults age 45 to 64 years. *Ann Intern Med* 2009;150:741-51.
10. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
11. Joshi SR. Indian Diabetes Risk Score. *J Assoc Physicians India* 2005;53:755-7.
12. Glumer C, Carstensen B, Sandbaek A, Lauritzen T, Jorgensen T. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004;27:727-33.
13. Guasch-Ferre M, Bullo M, Costa B, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N. A risk score to predict type 2 diabetes mellitus in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2012;7:e33437.
14. Balkau B, Lange C, Fezeu L, Tichet J, Lauzon-Guillain BD, Czernichow S, et al. Predicting diabetes: clinical, biological, and genetic approaches. Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2008;31:2056-61.
15. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JCM, Dekker JM, Heine RJ, et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care* 1999;22:213-9.
16. Aekplakorn WA, Bunnag P, Woodward M, Sritara P, Cheepudomwit S, Yamwong S, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006;29:1872-7.
17. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Mukai N, Iwase M, et al. Two risk score models for predicting incident type 2 diabetes in Japan. *Diabet Med* 2012;29:107-14.
18. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343:d7163.
19. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schulze MB. Risk assessment tools for identifying individuals at risk of developing type 2 diabetes. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):46-62.
20. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, Van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.
21. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000. *Arch Intern Med* 2005;165:436-41.
22. Rathmann W, Martin S, Haastert B, Icks A, Holle R. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA Survey 2000. *Arch Intern Med* 2005;165:436-41.
23. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28:1187-94.
24. Ku GM, Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines. *Prim Care Diabetes* 2013;7:249-59.
25. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in Screening Undiagnosed Diabetes and Prediabetes among U.S. Adults by Gender and Race: NHANES 1999-2010. *PLoS ONE* 2014;9(5):e97865.
26. Soriguer F, Valdés S, Tapia MJ, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Almaraz MC, et al. Validation of the FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) for prediction of the risk of type 2 diabetes in a population of southern Spain Pizarra Study. *Med Clin (Barc)* 2012;138:371-6.
27. Costa B, Barrio F, Pinol 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.
28. 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.
29. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, Van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al.

- Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.
30. 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.
  31. Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012;184:1687-96.
  32. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
  33. 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.



## PREGUNTA 5

### ¿Es efectivo el cribado de diabetes? En su caso, ¿en qué grupos de riesgo?

José Luis Martín Manzano

Según el estudio Di@bet.es, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España es del 13,8 % y, de los pacientes con DM2, casi la mitad (6 %) no sabe que padece la enfermedad. Esto, junto con el hecho de que la DM2 tiene un período asintomático bastante largo, durante el cual se desarrollarán complicaciones específicas tales como la nefropatía o la retinopatía diabética, hace que la mayoría de las guías y grupos de expertos recomienden un cribado oportunista (no se recomienda un cribado poblacional) de la DM2.

#### EFFECTIVIDAD DEL CRIBADO

Ensayos clínicos aleatorios (ECA) no han demostrado que el cribado de la diabetes mellitus (DM) mejore los resultados importantes en salud (complicaciones microvasculares, enfermedad cardiovascular o mortalidad). Esto puede deberse a que la duración de los ECA no es suficiente, ya que se espera que estas complicaciones necesiten más de 10 años para desarrollarse, por lo que los estudios pueden no demostrar mejoras en la morbimortalidad asociada a las complicaciones de la DM2 por falta de un seguimiento más prolongado.

Una revisión sistemática publicada en el año 2015 que incluía dos ECA que evaluaban la eficacia del cribado no encontró pruebas de que este mejorara la mortalidad a los 10 años de seguimiento<sup>1</sup>.

En un ECA realizado en el Reino Unido, el estudio Addition-Cambridge<sup>2</sup>, se aleatorizó a personas de alto riesgo de presentar DM según una escala validada ( $n = 15\ 408$ ) en tres grupos: cribado + intervención intensiva (centrado especialmente en el control de glucemia, presión arterial y lípidos), cribado + intervención habitual y no cribado. Tras un seguimiento medio de 9,6 años, no hubo diferencias en la mortalidad entre cribar o no cribar (10,50 y 9,89 muertes por cada 1000 personas-año, respectivamente), con una *hazard ratio*

de 1,06 (intervalo de confianza del 95 %: 0,90-1,25). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad relacionada con la DM, la mortalidad cardiovascular, la mortalidad por cáncer u otras causas de muerte. Una limitación de este estudio es que la prevalencia de DM fue baja (3 %), por lo que los propios autores recomiendan precaución a la hora de extrapolar los datos a poblaciones de mayor prevalencia de DM2.

En el estudio de Simmons et al.<sup>3</sup>, con un seguimiento de 18 años de una cohorte de hombres y mujeres de 40-65 años sin DM2 conocida y elegidos al azar entre la población, se mostró una disminución no significativa de la mortalidad a favor del cribado. Un segundo estudio (Diabscreen<sup>4</sup>) comparó dos cohortes prospectivas de personas de 40-75 años con mayor riesgo de DM2 (según los criterios de la American Diabetes Association [ADA]), una cohorte diagnosticada por cribado oportunista ( $n = 354$ ) y los de la otra por signos o síntomas ( $n = 206$ ). Con posterioridad al diagnóstico, recibieron los mismos cuidados y, tras 7,7 años de seguimiento, no hubo diferencias en la variable compuesta (mortalidad cardiovascular + infarto agudo de miocardio, accidente cardiovascular no mortal), *hazard ratio* ajustada de 0,67 (intervalo de confianza del 95 %: 0,36-1,25).

Respecto a los efectos adversos del cribado, un ECA<sup>5</sup> concluye que no los presenta, mientras que otro demuestra mayor grado de ansiedad en las personas sometidas a cribado<sup>6</sup>.

#### RECOMENDACIONES DE CRIBADO SEGÚN LOS GRUPOS DE EXPERTOS

Siempre será un cribado oportunista y se basa en dos enfoques: a toda la población a partir de cierta edad o específico a determinadas personas identificadas como de «alto riesgo» tomando como base determinados factores de riesgo.

### American Diabetes Association<sup>7</sup>

Recomienda el cribado cada tres años en personas mayores de 45 años o con mayor frecuencia, generalmente anual, si tienen sobrepeso u obesidad y cualquiera de los factores de riesgo para DM2 que se mencionan a continuación: inactividad física, familiares de primer grado con DM2, mujeres con niños al nacer con más de 4,1 kg o con DM gestacional, síndrome del ovario poliquístico, hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 5,7$  %, glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa y enfermedad cardiovascular previa, hipertensión arterial, lipoproteínas de alta densidad  $< 35$  mg/dl o triglicéridos  $> 250$  mg/dl.

### National Institute for Health and Care Excellence y The Canadian Task Force on Preventive Health Care<sup>8,9</sup>

Recomiendan realizar el cálculo de riesgo a través del FINnish Diabetes Risk SCore (FINDRISC), un cuestionario de autoevaluación, al menos cada 3-5 años en personas  $\geq 40$  años y también entre 25 y 39 años en caso de presencia de factores de riesgo de DM2. En función del resultado del FINDRISC, recomiendan:

- $\leq 14$  puntos: repetir el FINDRISC a los cinco años.
- $\geq 15$  puntos: realizar glucemia en ayunas o  $HbA_{1c}$ :
  - Si se presenta una glucemia basal en plasma venoso  $< 100$  mg/dl o  $HbA_{1c} < 6$  %: realizar el FINDRISC cada tres años.
  - Si se presenta una glucemia basal en plasma venoso de 100-125 mg/dl o  $HbA_{1c}$  del 6-6,4 %:

ofrecer medidas intensivas de modificación de estilo de vida y control anual.

### United States Preventive Services Task Force<sup>1</sup>

Simplemente, concluye que no hay pruebas para estar a favor o en contra del cribado de DM en adultos que no tengan hipertensión arterial o mujeres que no estén embarazadas.

### Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes<sup>10</sup>

Concluye que no hay pruebas sólidas que apoyen la eficacia del cribado de DM2 en términos de morbimortalidad, al menos en poblaciones con bajo riesgo de desarrollar DM2, pero no puede descartarse su eficacia en poblaciones de mayor riesgo o con diferentes prevalencias de DM2, por lo que se recomienda mantener el cribado oportunista dentro del contexto de la valoración del riesgo cardiovascular.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

### JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Hacen falta estudios a largo plazo que comparen la morbimortalidad y la calidad de vida entre pacientes diabéticos detectados mediante cribados y aquellos que recibieron el diagnóstico mediante la atención clínica rutinaria.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2++	No hay pruebas suficientes que demuestren que el cribado de la diabetes mellitus tipo 2 mejore la morbimortalidad asociada a la diabetes mellitus
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se sugiere utilizar la estrategia actual de cribado oportunista con glucemia basal cada 4 años en mayores de 45 años, dentro del contexto de detección de otros factores de riesgo cardiovascular
D	Se sugiere el cribado en 2 etapas mediante el FINDRISC cada 4 años a partir de los 40 años y la glucemia basal cuando la puntuación obtenida sea superior o igual a 15
FINDRISC: FINnish Diabetes Risk SCore.	

### BIBLIOGRAFÍA

1. Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;162:765-76.
2. Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1741-8.
3. Simmons RK, Rahman M, Jakes RW, Yuyun MF, Niggebrugge AR, Hennings SH, et al. Effect of population screening for type 2 diabetes on

mortality: long-term follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia* 2011;54(2):312-9.

4. Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Keeken SM, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med* 2013;11(1):20-7.
5. Park P, Simmons RK, Prevost AT, Griffin SJ. Screening for type 2 diabetes is feasible, acceptable, but associated with increased short-term anxiety: a randomised controlled trial in British general practice. *BMC Public Health* 2008;8:350.
6. Eborall HC, Griffin SJ, Prevost AT, Kinmonth AL, French DP, Sutton S. Psychological impact of screening for type 2 diabetes: controlled trial and comparative study embedded in the ADDITION (Cambridge) randomized controlled trial. *BMJ* 2007;335(7618):486.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl 1):S8-16.
8. NICE. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. 2012. Disponible en: URL: [guidance.nice.org.uk/ph38](http://guidance.nice.org.uk/ph38). Último acceso: septiembre 2015.
9. Pottie K, Jaramillo A, Lewin G, Dickinson J, Bell N, Brauer P, et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. *CMAJ* 2012;184:1687-96.
10. 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;215:117-29.

## PREGUNTA 6

¿Cuál es la prueba más fiable para el cribado de la diabetes: glucemia en ayunas, sobrecarga oral de glucosa o hemoglobina glucosilada?

Dídac Mauricio Puente

En relación con la utilización de estas pruebas sanguíneas, obviaremos los aspectos que ya se han respondido en anteriores secciones. Remitimos al lector a dichas secciones para cuestiones que no añaden al contenido de la presente cuestión.

Se recomienda que las pruebas de cribado tengan las siguientes características<sup>1</sup>:

- Aceptabilidad (cuanto más sencillas, rápidas, seguras y menos incómodas sean, mejor).
- Validez (sensibilidad y especificidad de la prueba).
- Fiabilidad (la repetición de la prueba en las mismas condiciones ofrece los mismos resultados).

En el terreno de la diabetes mellitus (DM) tipo 2, es necesario detallar un conjunto de consideraciones previas sobre el objetivo del cribado de este tipo de DM<sup>2,3</sup>:

- Si el objetivo del cribado es detectar a pacientes con DM tipo 2 desconocida, las tres pruebas son válidas, puesto que las tres forman parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, aunque con la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) se establece el diagnóstico en un menor número de sujetos<sup>4-6</sup>.
- Si el objetivo del cribado es detectar la presencia de complicaciones diabéticas microvasculares, las tres pruebas han demostrado una capacidad predictiva similar<sup>7</sup>.
- Si el objetivo del cribado es detectar a sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, la HbA<sub>1c</sub> se ha revelado superior a los otros dos métodos<sup>8,9</sup>.

Debemos tener muy en cuenta que el test utilizado debe conciliar sus características analíticas con su valor como test que tenga suficiente evidencia en la identificación de objetivos relevantes para el paciente. Además, debemos incorporar tanto la perspectiva del paciente, principalmente en términos de conveniencia para él, como la perspectiva del sistema de salud, la cual es también importante en relación con el coste de las pruebas.

Existen autores que siguen recomendando la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa, especialmente en personas con glucemia basal alterada, ya que identifica un número considerable de pacientes diabéticos, y también porque la glucemia a las 2 horas se correlaciona con la aparición de enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>.

La United States Preventive Services Task Force aconsejará en su próxima revisión de las recomendaciones de 2008 el empleo de la HbA<sub>1c</sub> como prueba de cribado<sup>11</sup>, basándose en que es una medida a más largo plazo de la concentración de glucosa sanguínea, en que no es necesario que el paciente esté en ayunas y en que no se ve afectada por cambios agudos de glucemia ni estrés. Todo ello se sustenta en una reciente revisión sistemática realizada como base de dichas recomendaciones<sup>12</sup>. No descarta la glucemia en ayunas o el test de tolerancia oral a la glucosa. Recomienda repetir su determinación en una segunda ocasión en ausencia de síntomas de hiperglucemia. Si ello no es posible y el test utilizado indica un riesgo alto, se recomienda el seguimiento a 3-6 meses. Se desaconseja la determinación de glucemia al azar.

La guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda la utilización de la glucemia en ayunas o la HbA<sub>1c</sub><sup>13</sup>, con preferencia por esta última siempre que no se cumplan las condiciones que desaconsejan su uso.

La Canadian Task Force on Preventive Health Care se inclina por la HbA<sub>1c</sub><sup>14</sup> y prioriza aspectos como la conveniencia para el paciente y la menor variabilidad frente a los inconvenientes de esta prueba.

En la revisión sistemática realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>15</sup>, se aconseja tanto la glucemia en ayunas como la HbA<sub>1c</sub> en la predicción del desarrollo de DM tipo 2 y su complicación microvascular centinela, esto es, la retinopatía.

Cabe comentar también que la American Diabetes Association (ADA) considera la utilización de las tres pruebas diagnósticas<sup>16</sup>, y destaca las ventajas de la HbA<sub>1c</sub>. Sin embargo, las tres determinaciones se consideran como potencialmente utilizables.

Existe un consenso en nuestro país que se acaba de publicar y está avalado por diferentes sociedades científicas del país<sup>17</sup>, incluyendo el grupo pro-

motor de la presente guía, en el que se opta por emplear como prueba de primer paso la glucemia en ayunas, reservando la HbA<sub>1c</sub> como prueba de segunda línea si la glucemia en ayunas está entre 110 y 125 mg/dl en el primer paso de cribado.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La glucemia en ayunas y la HbA <sub>1c</sub> tienen una capacidad predictiva similar de complicaciones microvasculares
2-	La HbA <sub>1c</sub> tiene una mayor capacidad predictiva de enfermedad cardiovascular y mortalidad
Grado de recomendación	Recomendación
D	La glucemia plasmática en ayunas es el método recomendado por consenso por ser una prueba sencilla y con buena relación coste-eficiencia en nuestro contexto
D	La HbA <sub>1c</sub> es un método alternativo adecuado, con mejor capacidad de predicción de morbimortalidad cardiovascular, pero con un coste superior
D	En la estrategia de cribado, se considera adecuado utilizar la glucemia en ayunas como primer paso y la HbA <sub>1c</sub> como segundo paso
HbA <sub>1c</sub> : hemoglobina glucosilada.	

## BIBLIOGRAFÍA

- Salleras L, Domínguez A, Forés MD. Los métodos de la medicina clínica preventiva (y III). Cribados. Med Clin (Barc) 1994;102(Supl):S26-34.
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. Health Technol Assess 2007;11:1-146.
- Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. Am Fam Physician 2010;81:863-70.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25:275-8.
- Ellison TL, Elliott R, Moyes SA. HbA1c screening for undiagnosed diabetes in New Zealand. Diabetes Metab Res Rev 2005;21:65-70.
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using hemoglobin A1c criteria in the US population in 1988-2006. Diabetes Care 2010;33:562-8.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 1994;308:1323-8.
- 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.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004;141:413-20.
- 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;30:753-9.
- U.S. Preventive Services Task Force. Abnormal glucose and type 2 diabetes mellitus in adults: screening (Draft recommendation statement). Disponible en: URL: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/screening-for-abnormal-glucose-and-type-2-diabetes-mellitus> [último acceso: 30 de marzo de 2015].
- Selph S, Dana T, Blazina I, Bougatsos C, Patel H, Chou R. Screening for type 2 diabetes mellitus: systematic review to update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force

- Recommendation. Evidence Synthesis No. 117. AHRQ Publication No. 13-05190-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
13. National Institute for Health and Care Excellence. 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/ph38> [último acceso: 25 de marzo de 2015].
  14. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. CMAJ 2012;184:1687-96.
  15. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011.
  16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):S8-16.
  17. Mata-Cases M, Artola S, Escalada J, Ezkurraloyola 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;215:117-29.

## PREGUNTA 7

# ¿Cuáles son los criterios de prediabetes?

Rosario Serrano Martín

### INTRODUCCIÓN

Según el estudio Di@bet.es<sup>1</sup> (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 vida<sup>2</sup>. Por otro lado, la prediabetes también se asocia a un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>.

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 prediabético<sup>4</sup>.

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<sub>1c</sub>). 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 pacientes<sup>5-7</sup>. 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<sup>2,8</sup>.

### 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.es<sup>1</sup>, 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<sup>1,9</sup>.

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/año<sup>10</sup>, 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 nefropatía<sup>11</sup>.

Sin embargo, varios estudios han demostrado que, en comparación con la GBA, la IGT es mejor predictor de la enfermedad cardiovascular<sup>12-15</sup>.

#### 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)<sup>16</sup>, y de 100-125 mg/dl, según la American Diabetes Association (ADA)<sup>3</sup>. En el estudio Di@bet.es<sup>1</sup>,

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 pacientes<sup>9</sup>. 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)<sup>17</sup>. Resultados similares se describieron en un estudio de 13 163 varones del Ejército israelí sanos<sup>18</sup>, 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/m<sup>2</sup>. 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 %<sup>19-21</sup>. En el estudio PREDAPS<sup>7</sup> (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<sup>22,23</sup>. 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/dl<sup>24</sup>. 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>: la ADA considera prediabetes un valor de HbA<sub>1c</sub> entre el 5,7 y el 6,4 %, mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>8</sup> 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 diabéticos<sup>25-28</sup>. En una revisión sistemática de 16 estudios prospectivos para examinar la relación entre la HbA<sub>1c</sub> y la futura incidencia de DM2, el riesgo aumentó de forma pronunciada desde el rango comprendido entre el 5,5 y el 6,5 %<sup>29</sup>. En el estudio PREDAPS, la incidencia de DM2 durante el primer año en la cohorte pacientes con HbA<sub>1c</sub> del 5,7-6,4 % en la etapa basal fue del 1,6 %<sup>7</sup>. En el mayor estudio prospectivo de cohortes, de 26 563 mujeres seguidas durante 10 años, el nivel basal de HbA<sub>1c</sub> fue un predictor independiente de DM2, incluso en niveles considerados dentro de un rango normal<sup>27</sup>. Así, en aquellos individuos con niveles iniciales de HbA<sub>1c</sub> > 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 conocida<sup>30</sup>.

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 prediabetes<sup>31</sup>. 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<sub>1c</sub> ≥ 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<sub>1c</sub>: 6-6,4 %\*
- Glucemia basal en ayunas: 110-125 mg/dl\*\*
- Glucemia a las 2 horas del TTOG: 140-199 mg/dl

HbA<sub>1c</sub>: 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<sub>1c</sub> normalizados DCCT-NGSP).

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

Tomada de Mata-Cases et al.<sup>31</sup>.



(criterio de la OMS de 2006) y de HbA<sub>1c</sub> del 6 % (límite superior de la normalidad según el método DCCT/NGSP), tal como propone el NICE<sup>8</sup>. La OMS, en su informe de 2011, no ha aceptado un valor de diagnóstico de HbA<sub>1c</sub> para la prediabetes por no haber suficientes evidencias para recomendar uno u otro punto de corte<sup>32</sup>. Al igual que la OMS en su informe de 2006<sup>33</sup>, un grupo de trabajo de la European

Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>34</sup> 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 <sub>1c</sub> 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 <sub>1c</sub> (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 <sub>1c</sub> no son concluyentes o normales
GB: glucemia basal; GBA: glucemia basal alterada; HbA <sub>1c</sub> : 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](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. Tirosch 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](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.