

Original breve

Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de cohorte

José Miguel Baena-Díez^{a,b,c,*}, Noemí Bermúdez-Chillida^a, Xavier Mundet^{b,d,e,f},
José Luis del Val-García^{b,e}, Miguel Ángel Muñoz^{b,e,f} y Helmut Schröder^g

^a Centro de Salud La Marina, Barcelona, España

^b Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Barcelona, España

^c Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica-Hospital del Mar, Barcelona, España

^d Centro de Salud Universitario El Carmel, Barcelona, España

^e Unitat de Suport a la Recerca, Barcelona, España

^f Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^g Grupo de Investigación en Riesgo Cardiovascular y Nutrición (CARIN-ULEC), Institut Municipal d'Investigació Mèdica-Hospital del Mar, CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2010

Aceptado el 20 de mayo de 2010

Palabras clave:

Intolerancia a la glucosa
Glucemia basal alterada
Diabetes mellitus tipo 2
Obesidad
Historia natural
Diagnóstico

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo del estudio fue conocer la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con glucemia basal alterada y su asociación con factores de riesgo.

Pacientes y método: Se incluyeron 115 pacientes > 18 años, seleccionados aleatoriamente en un Centro de Salud, diagnosticados de glucemia basal alterada con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes de 1997 y seguidos durante 10 años. Como factores predictivos para desarrollar diabetes mellitus se consideraron: edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, antecedente de diabetes gestacional y obesidad.

Resultados: En 10 años de seguimiento evolucionaron a diabetes mellitus 33 pacientes (28,7%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 20,4-37,0%), a normogluceemia 57 pacientes (49,6%; IC 95% 40,4-58,7%), permaneciendo como glucemia basal alterada 25 pacientes (21,7%; IC 95% 14,2-29,3%). Solo la obesidad se asoció con la progresión a diabetes mellitus (hazard ratio ajustada 2,01; IC 95% 1,00-4,03, p = 0,050).

Conclusiones: La mitad de los pacientes con glucemia basal alterada normalizaron su glucemia y el 28,7% desarrollaron diabetes mellitus, especialmente si tenían obesidad. Estos resultados sugieren una historia natural diferente respecto a la intolerancia a la glucosa.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Impaired fasting glucose and risk of diabetes mellitus at 10 years. Cohort study

ABSTRACT

Background and objective: The aim of this study was to define the incidence of type 2 diabetes mellitus in patients with impaired fasting glucose and its association with risk factors.

Patients and method: 115 patients aged > 18 years old, randomly selected in a Healthcare Center, diagnosed of impaired fasting glucose with 1997 American Diabetes Association criteria, followed 10 years. Predictive factors for developing diabetes mellitus were: age, sex, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, family history of type 2 diabetes mellitus, antecedent of diabetes in pregnancy, and obesity.

Results: During the 10 years of follow-up, 33 patients developed type 2 diabetes mellitus (28.7%; 95% CI 20.4-37.0%), 57 patients progressed to normoglycaemia (49.6%; 95% CI 40.4-58.7%), and 25 patients remained with an impaired fasting glucose (21.7%; 95% CI 14.2-29.3%). Only obesity was associated with progression to type 2 diabetes mellitus (adjusted hazard ratio 2.01; 95% CI 1.00-4.03, p = 0.050).

Conclusions: Half of the patients with impaired fasting glucose normalized their glycaemia, and 28.7% developed diabetes mellitus, especially patients with obesity. These results suggest a different natural history to respect glucose intolerance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Glucose intolerance
Impaired fasting glucose
Type 2 diabetes mellitus
Obesity
Natural history
Diagnostic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbaenad@meditex.es (J.M. Baena-Díez).

Introducción

En 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) propuso modificar los criterios diagnósticos de la diabetes mellitus, rebajando el punto de corte para el diagnóstico a 126 mg/dl y creando una nueva categoría diagnóstica en sustitución de la intolerancia a la glucosa clásica, llamada glucemia basal alterada o *impaired fasting glucose* (intolerancia a la glucosa en ayuno) en terminología inglesa¹. Las razones para el cambio fueron, entre otras, el escaso diagnóstico de la intolerancia a la glucosa clásica a pesar de su elevada prevalencia y la baja reproducibilidad del test de tolerancia oral a la glucosa, siendo además más fácil y barato realizar el diagnóstico mediante glucemia en plasma¹. La glucemia basal alterada es definida por una glucemia entre 110 y 125 mg/dl. Posteriormente la ADA rebajó el dintel diagnóstico a 100 mg/dl, aunque esta modificación no ha sido aceptada en Europa.

La historia natural de la intolerancia a la glucosa clásica es bien conocida, de manera que aproximadamente una tercera parte evoluciona a diabetes mellitus, otra tercera parte permanece como intolerancia a la glucosa y el otro tercio normaliza su glucemia². No conocemos bien en nuestro medio la historia natural de la glucemia basal alterada, al tratarse de una entidad de nueva creación y, sobre todo, porque se trata de un estado prediabético que no es superponible a la intolerancia a la glucosa clásica³. Tampoco conocemos bien los factores asociados a la progresión desde la glucemia basal alterada hacia la diabetes mellitus.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la historia natural de la glucemia basal alterada y los factores de riesgo asociados a la progresión a diabetes mellitus.

Pacientes y método

Se realizó un estudio de cohorte, prospectivo, en un Centro de Salud de la ciudad de Barcelona, situado en el barrio de la Zona Franca. Forma parte del estudio prospectivo Cohorte Zona Franca, iniciado en el año 1998 a partir de un estudio descriptivo transversal con 2.248 personas mayores de 15 años, una edad media de 49 años y un 53% de mujeres, seleccionadas aleatoriamente a partir de la población asignada⁴. En el presente estudio se incluyó a los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de glucemia basal alterada con 2 determinaciones diagnósticas¹. Se excluyó a los pacientes en tratamiento con corticoides (a dosis igual o superior a 5 mg/día de prednisona o dosis equivalente de otros corticoides), con enfermedades terminales, con diabetes mellitus previa, expectativa de vida menor de 1 año o ausencia de dos o más analíticas en el seguimiento (glucemia). El estudio Cohorte Zona Franca fue aprobado por el Comité de Ética Local (Fundación Jordi Gol).

Al tratarse de un estudio observacional no se realizaron intervenciones, con la excepción de realizar de manera protocolizada una glucemia en plasma venoso anual. En el caso de que ésta fuera ≥ 126 mg/dl se solicitó analítica confirmatoria de diabetes mellitus¹. Se estudiaron las variables: edad (años), sexo, consumo de tabaco, diagnóstico en historia clínica de hipertensión arterial, hipercolesterolemia (punto de corte 250 mg/dl), hipertrigliceridemia (punto de corte 150 mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) bajo (menor de 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres), antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2, antecedente de diabetes gestacional (en mujeres) e índice de masa corporal (producto de dividir el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado).

El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS, versión 16. Las medias se compararon mediante la *t de Student-Fisher* y las proporciones mediante la *ji al cuadrado*, aplicando las pruebas no paramétricas correspondientes si no se cumplían sus

condiciones de aplicación. El tamaño muestral se decidió en función de un riesgo alfa de 0,05, para una precisión de $\pm 0,09$ unidades porcentuales, en un contraste bilateral, para una proporción estimada de glucemia basal alterada² en el seguimiento de 0,33, precisándose una muestra aleatoria poblacional de 131 sujetos, estimando unas pérdidas en el seguimiento del 20%.

Se clasificó al final del seguimiento a 10 años a los pacientes en normoglucemia (última determinación < 110 mg/dl), glucemia basal alterada (última determinación entre 110-125 mg/dl) y diabetes mellitus (2 glucemias basales seguidas ≥ 126 mg/dl en cualquier momento del seguimiento). Las variables asociadas a la progresión a diabetes mellitus se estudiaron mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustando el efecto por edad, sexo, las variables asociadas de manera significativa o con una tendencia (*p*-valor $< 0,2$) y las clínicamente relevantes a juicio clínico. Para las variables dicotómicas la significación estadística se estudió mediante la prueba de *log-rank*. Se adoptó un valor alfa de significación estadística de 0,05 en todos los casos.

Resultados

De los 168 pacientes con glucemia basal alterada confirmada con dos determinaciones, completaron el estudio a 10 años un total de 115 (68,5%). Las causas para no completar el estudio fueron el fallecimiento o el traslado a otros centros (20 casos), no disponer de una glucemia anual el último año de seguimiento (8 casos) y la ausencia de dos o más analíticas a lo largo de los 10 años de seguimiento (25 casos). Estos pacientes no presentaron diferencias significativas respecto a los que completaron el seguimiento en relación a las variables asociadas a la progresión a diabetes mellitus (tabla 1).

La edad media (DE) fue de 61,2 (11,8) años, con un 52,2% de mujeres. La prevalencia de los factores de riesgo fue: tabaquismo 33%, hipertensión arterial 54,8%, hipercolesterolemia 38,3%, hipertrigliceridemia 14,8% y colesterol HDL bajo 13%. Tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 el 26,1% y de diabetes gestacional en mujeres el 3,3%. Un 42,6% tenían un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² (obesidad).

Tras 10 años de seguimiento el estado de los pacientes fue el siguiente: normoglucemia en 57 pacientes (49,6%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 40,4-58,7), glucemia basal alterada en 25 pacientes (21,7%; IC 95% 14,2-29,3) y diabetes mellitus en 33 pacientes (28,7%; IC 95% 20,4-37,0).

El estudio de las variables asociadas a la progresión a diabetes mellitus se detalla en la tabla 1. Solo la obesidad se asoció de manera significativa a un mayor riesgo de diabetes mellitus (hazard ratio 2,02; IC 95% 1,01-4,02, prueba de *log-rank* *p* = 0,042), como se aprecia en la tabla 1 y en la figura 1. Al ajustar por edad (como variable continua) y sexo se mantuvo la significación estadística (hazard ratio de 2,01 y un IC 95% de 1,00 a 4,03, *p* = 0,050). En la figura 1 se observa, además, que la progresión a diabetes mellitus fue constante a lo largo de los 10 años de seguimiento, especialmente en los pacientes con IMC ≥ 30 kg/m².

Discusión

Los resultados de nuestro estudio sugieren una historia natural de la glucemia basal alterada algo diferente de la intolerancia a la glucosa clásica, de manera que la mitad de los pacientes normaliza su glucemia y menos de la cuarta parte evoluciona a diabetes mellitus, duplicándose este riesgo cuando existe obesidad.

En el estudio de Lecompte et al⁵, realizado en varones franceses de 20 a 60 años y seguidos 5 años, la proporción de pacientes con glucemia basal alterada que desarrolló diabetes mellitus fue del 17%. Asumiendo (fig. 1) una proporción constante en la progresión

Tabla 1

Variables asociadas a la progresión a diabetes mellitus (33 pacientes) de los pacientes con glucemia basal alterada.

Variable	n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	p
Edad (percentil 50)			
≥ 62 años	14 (24,1)	1 (referencia)	0,298
< 62 años	19 (33,3)	1,44 (0,72-2,88)	
Sexo			
Varones	15 (27,3)	1 (referencia)	0,713
Mujeres	18 (30,0)	1,14 (0,57-2,26)	
Tabaquismo^a			
Sí	8 (21,1)	1 (referencia)	0,202
No	25 (32,5)	1,67 (0,76-3,72)	
Hipertensión arterial			
Sí	18 (28,6)	1 (referencia)	0,968
No	15 (28,8)	1,01 (0,50-2,01)	
Hipercolesterolemia			
Sí	11 (25,0)	1 (referencia)	0,520
No	22 (31,0)	1,27 (0,62-2,61)	
Hipertrigliceridemia			
No	28 (28,6)	1 (referencia)	0,944
Sí	5 (29,4)	1,04 (0,34-3,23)	
Colesterol HDL bajo^b			
No	28 (31,1)	1 (referencia)	0,904
Sí	5 (33,3)	1,29 (0,34-4,60)	
Antecedentes familiares diabetes mellitus			
No	23 (27,1)	1 (referencia)	0,594
Sí	10 (33,3)	1,22 (0,58-2,57)	
Antecedentes de diabetes gestacional^c			
No	17 (29,3)	---	---
Sí	1 (50%)	---	
Obesidad			
No	14 (21,2)	1 (referencia)	0,047
Sí	19 (38,8)	2,02 (1,01-4,02)	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Se consideró a los ex fumadores de más de un año como no fumadores.

^b Menor de 40 mg/dl en varones y 50 mg/dl en mujeres.

^c Número insuficiente de efectivos (en mujeres).

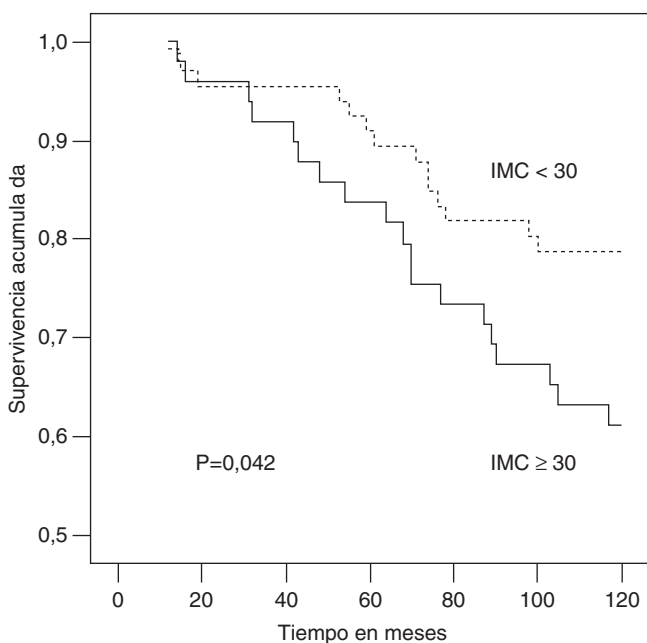


Figura 1. Evolución a diabetes mellitus en 10 años de los pacientes con glucemia basal alterada en función del índice de masa corporal (IMC).

a diabetes mellitus, a 10 años esta proporción sería del 34%, cifra algo superior a la de nuestro trabajo, ya que en varones esta cifra fue del 27,3% (tabla 1), aunque el resultado es difícil de comparar al ser diferente el rango de edad y población. La obesidad también fue un importante predictor en este estudio, junto con otros factores como la edad, los antecedentes familiares de diabetes mellitus o la baja actividad física.

En otro interesante trabajo, Chen et al⁶ observaron en un seguimiento a 3 años en población mayor de 40 años de una isla de Taiwán que la progresión fue de un 3,2% anual, lo que supondría un 32% a 10 años, cifra también algo superior a la de nuestro trabajo.

Otros dos estudios^{7,8} han examinado la proporción de pacientes que desarrollan diabetes mellitus tanto en aquellos con glucemia basal alterada como en pacientes con intolerancia a la glucosa clásica, con resultados discordantes. El trabajo de Valdés et al⁷ incluyó a pacientes de 35 a 74 años de Asturias, seguidos 6 años, aunque con un tamaño muestral pequeño, al incluir solo a 32 pacientes con glucemia basal alterada y a 68 con intolerancia a la glucosa clásica. La proporción de pacientes que desarrollarían diabetes a 10 años sería en este estudio del 36,5% y del 22,7%, respectivamente. Sin embargo, en el estudio de Qiao et al⁸ en pacientes de 45 a 64 años de Finlandia seguidos durante 10 años, la evolución fue similar en ambos casos (un 15%, aproximadamente) y bastante inferior a los de los otros estudios⁵⁻⁷.

No obstante, en estos trabajos⁵⁻⁷ las cifras de progresión a diabetes mellitus a 10 años estaban dentro del IC 95% de nuestro trabajo, aunque el seguimiento en ellos fue más corto y no podemos descartar que la proporción de nuevos casos de diabetes mellitus en el seguimiento no sea constante, a diferencia de lo acontecido en nuestro estudio (fig. 1). Por otro lado, el distinto rango de edad (mucho más amplio en nuestro trabajo) y los diferentes hábitos dietéticos y de estilos de vida pueden explicar estas diferencias.

Las principales fortalezas de nuestro estudio son la selección aleatoria y el largo período de seguimiento. Las pérdidas en el seguimiento fueron relativamente altas, aunque aceptables dado el largo período en que consistió. Por otro lado, el tamaño muestral es limitado y en algunas variables que podrían modificar la incidencia de diabetes mellitus, como la edad, el consumo de tabaco o los antecedentes familiares, subyace una falta de potencia estadística. Asimismo, no se pautaron de manera protocolizada intervenciones farmacológicas, dietéticas o de cambios de los estilos de vida (se dejaron al criterio médico) y es posible también que los pacientes realizaran cambios por su cuenta, modificando la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus.

Con posterioridad al inicio del presente trabajo se ha demostrado la eficacia de la prevención de la progresión a diabetes mellitus en pacientes con estados prediabéticos mediante el tratamiento con fármacos y, sobre todo, mediante cambios de los estilos de vida⁹. Recientemente se ha comprobado en nuestro medio la importancia del perímetro de la cintura en relación a la diabetes mellitus¹⁰. Puesto que la glucemia basal alterada supone un claro factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus, parece razonable implementar en estos pacientes intervenciones preferentemente basadas en modificaciones de los estilos de vida (aumento del ejercicio físico, reducción de peso y dieta adecuada, entre otros) que retarden el progreso hacia la diabetes mellitus, al ser beneficiosas tanto respecto a la prevención de la diabetes mellitus como respecto a la prevención y control de otras enfermedades y factores de riesgo cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–97.
2. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999;26:771–89.
3. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19:708–23.
4. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomás Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367–73.
5. Lecomte P, Vol S, Cacès E, Born C, Chabrolle C, Lasfargues G, et al. Five-year predictive factors of type 2 diabetes in men with impaired fasting glucose. *Diabetes Metab*. 2007;33:140–7.
6. Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Imperatore G, Narayan KM. Impaired fasting glucose and risk of diabetes in Taiwan: follow-up over 3 years. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60:177–82.
7. Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD. Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care*. 2007;30:2258–63.
8. Qiao Q, Lindström J, Valle TT, Tuomilehto J. Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia. *Diabet Med*. 2003;20:1027–33.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374:1677–86.
10. Rodríguez Pérez MC, Cabrera de León A, Aguirre-Jaime A, Domínguez Coello S, Brito Díaz B, Almeida González D, et al. El cociente perímetro abdominal/estatura como índice antropométrico de riesgo cardiovascular y de diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:386–91.