

Glucemia en ayunas entre 100 y 109 mg/dL versus prediabetes según hemoglobina glicosilada

Fasting blood glucose between 100 and 109 mg/dL versus prediabetes according to glycosylated hemoglobin

Chaila, María Zulema; Viniegra, Matías; Gagliardino, Juan José; Lucarelli, Carla; Maccallini, Gustavo; Frusti, Mauro; Elbarcha, Osvaldo; Louzan, Silvia; Salgado, Pablo; González, Claudio Daniel; Commendatore, Víctor Francisco

María Zulema Chaila

Centro de Análisis Clínicos y Especializados (CACE), San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

Matías Viniegra

Laboratorio VZ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Juan José Gagliardino

Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Carla Lucarelli

IACA Laboratorios, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Gustavo Maccallini

Laboratorio Hidalgo, Martínez, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Mauro Frusti

Baires Lab, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Osvaldo Elbarcha

Laboratorios LACE S.A., Córdoba, Argentina

Silvia Louzan

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Pablo Salgado

Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Claudio Daniel González

Universidades Austral y Favaloro e Instituto Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Argentina

Víctor Francisco Commendatore

v.commenda@gmail.com

Resumen: Introducción: algunos estudios han señalado que valores de glucemia en ayunas entre 100 y 109 mg/dL se asocian con frecuencias elevadas de prediabetes cuando el criterio de clasificación son los valores de HbA1c. La Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) sostiene a 110 mg/dL como valor a partir del cual se clasifica a un paciente como portador de glucemia en ayunas alterada; la frecuencia de individuos posiblemente clasificados en forma incorrecta, según este criterio, aún no se conoce en la población argentina.

Objetivos: establecer la frecuencia con que se presenta prediabetes según HbA1c en una población sin diagnóstico de diabetes mellitus (DM) con glucemias en ayunas entre 100 y 109 mg/dL; correlacionar las dos variables y cuantificar la probabilidad de que esto ocurra respecto de otros con glucemias en ayunas <100 mg/dL.

Materiales y métodos: se incluyeron 1.002 muestras de igual número de sujetos desde 45 laboratorios de análisis clínicos de la Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC), con procesamiento local de glucemia y centralizado de HbA1c por *high performance liquid chromatography* (HPLC). Análisis estadístico: chi cuadrado, *odds ratio*, coeficiente de correlación y determinación de Pearson, y correlación serial de Durbin-Watson.

Resultados: frecuencia de HbA1c $\geq 5,7\%$ en la población estudiada con glucemias de ayunas entre 100 y 109 mg/dL=29,7%; test de chi cuadrado: $p < 0,001$; *odds ratio* de tener HbA1c $\geq 5,7\%$ entre la población con glucemias en ayunas de 100 a 109 mg/dL vs aquella con valores <100 mg/dL=4,328 (IC 95% 2,922-6,411); $r=0,852$, $r_s=0,727$, Durbin-Watson=1,152.

Conclusiones: la prediabetes diagnosticada por HbA1c resultó cuatro veces más frecuente en la población estudiada con glucemias en ayunas entre 100 y 109 mg/dL, que en aquella con valores por debajo de 100 mg/dL.

Palabras clave: prediabetes, HbA1c, hemoglobina glicosilada, glucemia en ayunas alterada, glucemia normal.

Abstract: Introduction: some studies have shown that fasting blood glucose values between 100 and 109 mg/dL are associated

Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Paraná,
Entre Ríos, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

ISSN: 0325-5247

ISSN-e: 2346-9420

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 56, núm. 2, 2022

editor@revistasad.com

Recepción: 13 Marzo 2022

Aprobación: 06 Mayo 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513653003/>

La Revista de la SAD está licenciada bajo Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

with high rates of prediabetes when the classification criteria are HbA1c values. The Argentine Diabetes Society still maintains 110 mg/dL as the value from which a patient is classified as having impaired fasting blood glucose; the frequency of individuals possibly incorrectly classified, according to this criterion, is not yet known in any Argentine population.

Objectives: to establish the frequency in a population without a diagnosis of diabetes mellitus with fasting blood glucose levels between 100 and 109 mg/dL in which prediabetes occurs according to HbA1c, to correlate both variables and to quantify the probability that this predicts with respect to others with fasting blood glucose levels <100 mg/dL.

Materials and methods: 1.002 samples from the same number of subjects from 45 clinical laboratories belonging to ALAC, with local processing of blood glucose and centralized processing of HbA1c by high performance liquid chromatography (HPLC). Statistical analysis: chi square, odds ratio, Pearson correlation coefficient, coefficient of determination and Durbin-Watson serial correlation.

Results: frequency of HbA1c $\geq 5.7\%$ in the studied population with fasting blood glucose levels between 100 and 109 mg/dL = 29.7%, chi square test: $p < 0.001$; odds ratio of having HbA1c $\geq 5.7\%$ between the population with fasting blood glucose levels of 100 to 109 mg/dL vs that one with values <100 mg/dL = 4.328 (95% CI 2.922-6.411); $r = 0.852$, $r_s = 0.727$, Durbin-Watson = 1.152.

Conclusions: prediabetes diagnosed by HbA1c was four times more frequent in the studied population with fasting glucose values between 100 and 109 mg/dL than in that one with values below 100 mg/dL.

Keywords: prediabetes, HbA1c, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, normal blood glucose.

INTRODUCCIÓN

Durante las Quintas Jornadas Rioplatenses (realizadas en 2010 en la ciudad de Colonia, República Oriental del Uruguay), la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) en conjunto con la Sociedad de Diabetología y Nutrición del vecino país, establecieron en 110 mg/dL el nivel a partir del cual se debería considerar glucemia en ayunas alterada (GAA); a pesar de lo anterior, el documento de consenso describe las dificultades para aplicar un solo criterio universal con el objeto de determinar el punto de corte respecto de la glucemia normal en ayunas (GNA)¹.

Establecer un nivel de corte adecuado para la GAA en una población determinada no es un tema menor, dado que correlaciona con una progresiva disminución de la sensibilidad hepática a la insulina, disfunción y disminución de la masa celular beta, disminución o pérdida del primer pico de secreción de insulina, alteración en la secreción de GLP-1 e inadecuada elevación de la secreción del glucagón².

Actualmente no existe uniformidad entre las sociedades cuyos criterios son de referencia a nivel mundial. Entre otras, la *American Diabetes Association* (ADA) considera GAA a un valor ≥ 100 mg/dL³, mientras que la *International Diabetes Federation* (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la estiman en ≥ 110 mg/dL^{4,5}, aunque estas últimas entidades aclaran que no existe un acuerdo universal y, en última instancia, la elección del punto de corte debería determinarse por el propósito del programa de detección y los recursos necesarios disponibles para realizar más pruebas sobre la población que sería identificada, citando

como ejemplo diferentes estudios en los cuales la sensibilidad y especificidad óptima se ubicaron en niveles de entre 96 y 101 mg/dL⁶.

El diagnóstico de prediabetes según la ADA se sostiene sobre tres posibles test de laboratorio: glucemia en ayunas en niveles de GAA (100 a 125 mg/dL), glucemia a los 120 minutos (min) en niveles de tolerancia a la glucosa alterada (TGA) (140 a 199 mg/dL) y HbA1c (5,7 a 6,4%)³, con la significancia de ser un estado tóxico en el cual, además de aumentar el riesgo de progresión a diabetes mellitus (DM), pueden desarrollarse complicaciones a largo plazo, incluyendo trastornos micro y macrovasculares⁷.

OBJETIVOS

Este estudio pretende establecer el *odds ratio* en la población estudiada respecto a que, con glucemias en ayunas (GA) entre 100 y 109 mg/dL posea, además niveles de HbA1c entre 5,7% y 6,4%, rango aceptado como diagnóstico de prediabetes por la ADA, con riesgo aumentado de progresión a DM y de presentar complicaciones tanto micro como macrovasculares, y si existe una diferencia estadísticamente significativa con aquellos con glucemias por debajo de 100 mg/dL.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se tomaron muestras de sangre de 1.245 hombres y mujeres quienes, luego de ser debidamente informados, dieron su consentimiento por escrito de acuerdo con las buenas prácticas clínicas para participar en el estudio.

Cada uno de los 45 laboratorios que participaron (pertenecientes a la Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad, ALAC), reclutó 30 pacientes que acudieron como voluntarios luego de seleccionarlos por orden de llegada entre quienes asistieron a realizarse análisis clínicos por diferentes razones durante 2019. Luego de escoger entre estos los que no presentaban criterios de exclusión, técnicos entrenados les practicaron el *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), incluyendo los 15 primeros con un puntaje <13 y los 15 primeros con un puntaje ≥13. El cuestionario FINDRISC, desarrollado para el estudio de la prevención primaria de la DM, es un instrumento validado en distintas etnias y condiciones socioculturales que permitiría establecer el porcentaje de riesgo de desarrollar la enfermedad⁸, y que se empleó para incluir en la muestra personas con diferentes niveles de glucemia y de HbA1c.

Los criterios de exclusión fueron: personas <18 años, embarazadas, pacientes con anemia o hemoglobinopatías (se interrogó a los voluntarios al respecto y aquellos que desconocían la respuesta se los estudió por *high performance liquid chromatography* -HPLC-, Variant II Turbo, Bio-Rad), pacientes con pérdidas de sangre o transfusiones recientes, tratamiento con insulina, uso de corticoides, altas dosis de aspirina (más de 1.000 mg/día), ingesta de vitamina C, hierro o fármacos inmunosupresores, aquellos con enfermedad renal crónica, enfermedades cancerosas activas o adicciones. Además, para este subestudio se excluyeron 243 personas que refirieron diagnóstico previo de DM, por lo cual la muestra final incluyó a 1.002 sujetos.

Procedimientos

Se incluyeron 1.002 pacientes provenientes de 45 laboratorios de análisis clínicos de diferentes ciudades de la República Argentina; a todos se les realizó una toma de muestra para HbA1c, la cual posteriormente fue derivada a Baires Lab para su procesamiento centralizado y una muestra para glucemia basal luego de 8 horas

de ayuno que fue procesada en el laboratorio local. Las muestras para determinar HbA1c se mantuvieron refrigeradas entre 2 y 8°C desde su extracción hasta su procesamiento, y se transportaron según las normas de bioseguridad correspondientes. El tiempo transcurrido desde la toma de muestras hasta su procesamiento nunca superó los 5 días. Cada una se procesó por HPLC (Variant II Turbo, Bio-Rad) y los resultados se volcaron automáticamente a la base de datos, a la cual se agregaron los valores de GA. Todas las muestras de HbA1c se procesaron el mismo día, en las mismas condiciones y por el mismo bioquímico con el objetivo de eliminar las posibles variaciones entre laboratorios y operadores.

Además se realizó un análisis comparativo con la colaboración del Laboratorio Hidalgo de Buenos Aires, utilizando un analizador Bio-Rad, Variant II Turbo 2.0, con certificación de Laboratorio Nivel I del Programa de Estandarización de Hemoglobina Glicosilada (*National Glycohemoglobin Standardization Program*, NGSP); se analizaron muestras de control de calidad interno y muestras de pacientes en un amplio rango de medición, por duplicado en ambos cromatógrafos, y se obtuvo un coeficiente de determinación lineal de 0,997.

Los laboratorios participantes cumplen con las normas ISO 9001:2015, utilizan controles de calidad internos y cuentan con el control de calidad externo de glucemia y HbA1c proveniente del Programa Internacional Buenos Aires de Aseguramiento Externo de la Calidad en Análisis Clínicos (ProgBA-CEMIC).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usaron los programas IBM SPSS Statistics 28, MedCalc versión 12.5, Stata 14.2 y Epidat versión 4.2. Como métodos de estadística descriptiva, se empleó la distribución de frecuencias y porcentajes.

- Test de independencia (chi cuadrado): para establecer la frecuencia en que una HbA1c $\geq 5,7\%$ está presente en la fracción de la población estudiada con GA entre 100 y 109 mg/dL.
- *Odds ratio* (razón de productos cruzados): para cuantificar el riesgo de que esto se produzca respecto a la fracción de la población estudiada con GA <100 mg/dL.
- Test de independencia (chi cuadrado): para establecer la frecuencia para GA en los rangos hasta 99 y 100-109 mg/dL vs HbA1c en los rangos <5,7, 5,7-6,49 y 6,5% o mayor.
- Coeficiente de correlación y determinación de Pearson: cálculo del r y el r. para establecer y cuantificar la intensidad de la correlación entre la GA vs HbA1c por HPLC como variable dependiente en la población estudiada, estableciendo la evidencia de correlación serial positiva por el método de Durbin-Watson a fin de no subestimar los errores estándar de los coeficientes en el modelo de regresión.

Aspectos éticos

Los pacientes que no tuvieron criterios de exclusión firmaron los consentimientos informados luego de facilitarles la información correspondiente y responder todas sus preguntas. Todos los procedimientos respetaron las regulaciones nacionales e internacionales; el protocolo y el formulario del consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicinales, FEFyM).

RESULTADOS

La frecuencia de presentar una HbA1c $\geq 5,7\%$ en la fracción de la población estudiada con GA entre 100 y 109 mg/dL (n=192) fue del 29,7% (n=57). Es pertinente describir que, en la fracción de la población estudiada

con GA <100 mg/dL (n=810), el 8,9% (n=72) presentó una HbA1c ≥5,7% y el 0,5% una HbA1c ≥6,5%, y en aquellos con GA entre 100 y 109 mg/dL, el 1% presentó HbA1c ≥6,5%. Se observaron diferencias estadísticas, test de chi cuadrado: p<0,001 (Tablas 1 y 2).

El *odds ratio* de presentar una HbA1c ≥5,7% entre la población con GA de 100 a 109 mg/dL vs aquella con valores <100 mg/dL resultó de 4,328 (IC 95% 2,922-6,411) en una población de 1.002 casos válidos.

El r resultó de 0,852, el r. de 0,727 y el Durbin Watson de 1,152, lo cual comprobó la alta correlación entre las variables independiente y dependiente (Tabla 3, Gráfico 1).

TABLA 1
Distribución de frecuencias y porcentajes de glucemia (corte 100 mg/dL) por hemoglobina glicosilada (corte 5,7%).

Glucemia <100 vs 100-109 mg/dL		HbA1c por HPLC		Total
		5,7 o más	<5,7	
100-109 mg/dL	Frecuencia	57	135	192
	%	29,7%	70,3%	100,0%
<100 mg/dL	Frecuencia	72	738	810
	%	8,9%	91,1%	100,0%
Total	Frecuencia	129	873	1002
	%	12,9%	87,1%	100,0%

HPLC: high performance liquid chromatography.

Se observan diferencias estadísticas significativas. Test de chi cuadrado: p<0,001.

Tabla 1: Distribución de frecuencias y porcentajes de glucemia (corte 100 mg/dL) por hemoglobina glicosilada (corte 5,7 %).

HPLC: high performance liquid chromatography
Se observan diferencias estadísticas significativas. Test de chi cuadrado: p<0,001.

TABLA 2
Distribución de frecuencias y porcentajes de glucemia (100mg/dL) por hemoglobina glicosilada (%).

Glucemia agrupada		Glicohemoglobina HPLC			Total
		<5,7	5,7-6,49	6,5 o más	
Hasta 99	Frecuencia	738	68	4	810
	%	91,1%	8,4%	0,5%	100,0%
100-109	Frecuencia	135	55	2	192
	%	70,3%	28,6%	1,0%	100,0%
Total	Frecuencia	873	123	6	1002
		87,1%	12,3%	0,6%	100,0%

HPLC: high performance liquid chromatography.

Se observan diferencias estadísticas significativas. Test de chi cuadrado: p<0,001.

Tabla 2: Distribución de frecuencias y porcentajes de glucemia (100 mg/dL) por hemoglobina glicosilada (%).

HPLC: high performance liquid chromatography.
Se observan diferencia estadísticas significativas. Test de chi cuadrado: p<0,001.

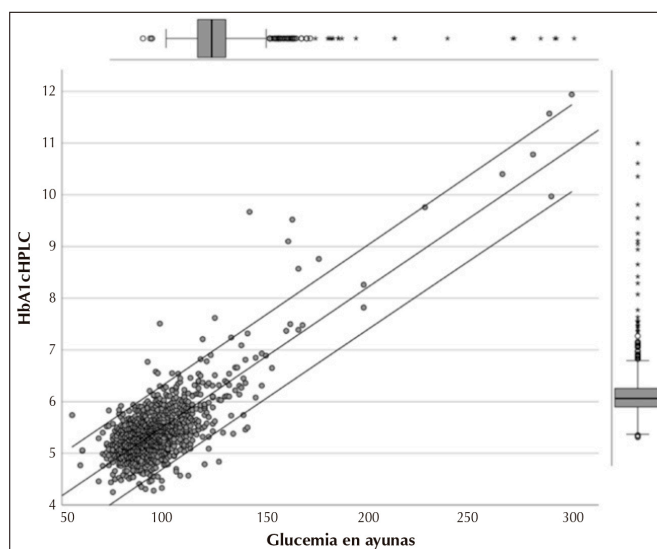
TABLA 3
r, r² y Durbin-Watson.

Modelo	R	R2	R2 ajustado	Error estándar de la estimación	Durbin-Watson
1	0,852	0,727	0,726	0,47430	1,152

Variable independiente: glucemia en ayunas. Variable dependiente HbA1c.

Tabla 3: r, r² y Durbin-Watson.

Variable independiente: glucemia en ayunas. Variable dependiente HbA1c.



HPLC: high performance liquid chromatography

Gráfico 1: Dispersión entre glucemia en ayunas y glicohemoglobina.

GRÁFICO 1
Dispersión entre glucemia en ayunas y glicohemoglobina.
HPLC: high performance liquid chromatography.

DISCUSIÓN

Como se mencionó anteriormente, durante las Quintas Jornadas Rioplatenses se estableció en 110 mg/dL el nivel a partir del cual se debería considerar GAA y además, debido a la falta de estandarización del método en la región, se recomendó no utilizar la HbA1c como método de diagnóstico¹, indicación que posiblemente hoy debería revisarse porque existe evidencia recientemente publicada en conjunto por la SAD y la ALAC en relación a que, al menos en Argentina, se cuenta con laboratorios que utilizan métodos certificados para la medición de HbA1c que podrían brindar resultados confiables a tal efecto⁹.

Cabe recordar que, completando los criterios diagnósticos, la ADA (en su *Standards of medical care in diabetes*) reconoció la utilidad de la HbA1c como método diagnóstico a partir de 2010, luego de las conclusiones de un Comité Internacional de expertos conformado por miembros designados por esta, por la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) y la IDF, donde se establecieron los siguientes valores de corte: normal <5,7%, descarta el diagnóstico de DM; entre 5,7% y 6,4% prediabetes; ≥6,5% compatible

con diagnóstico de DM¹⁰. Al año siguiente, la OMS adoptó estos criterios que se universalizaron hasta nuestros días¹¹.

El criterio fundamental sobre el cual se sostiene la división entre estos tres niveles (normalidad, prediabetes y DM) es la afirmación respecto de que la retinopatía diabética (RD), tomada como parámetro diagnóstico objetivo de DM, aparecería por encima de los umbrales glucémicos y de HbA1c establecidos por la ADA, la EASD y la OMS. Pero diferentes autores ofrecen evidencia en relación a que tanto para la micro como para la macroangiopatía no pueden establecerse claramente umbrales de riesgo para sufrir complicaciones crónicas, al menos en las poblaciones estudiadas; personas con TGA y/o GAA tienen un alto riesgo no solo de desarrollar DM, sino también de experimentar eventos cardiovasculares (ECV), los cuales son causa del 80% de las muertes en este grupo^{12,13}.

Los datos provenientes de nuestro estudio demostraron que, en una muestra poblacional de nuestro medio, las personas con GA entre 100 y 109 mg/dL tienen un riesgo cuatro veces mayor que aquellas con valores por debajo de 100 mg/dL de tener prediabetes diagnosticada por HbA1c, según las determinaciones realizadas en laboratorios debidamente certificados.

En consecuencia, dado que la prediabetes aumenta el riesgo de progresión a DM y de aparición de complicaciones macro y microangiopáticas, incrementando significativamente el costo en relación a eventos cardiovasculares acumulados por retardo en su diagnóstico, consideramos que debería reevaluarse el criterio para definir GAA en nuestro medio¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia. Jornadas Rioplatenses. 24 y 25 de abril de 2010. Colonia, República Oriental del Uruguay.
2. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009 Sep;52(9):1714-23. doi: 10.1007/s00125-009-1443-3. Epub 2009 Jul 10. PMID: 19590846.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee; Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahalad P, Reusch JEB, Young-Hyman D, Das S, Kosiborod M. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002. PMID: 34964875.
4. Atlas de la Diabetes de la International Diabetes Federation (IDF). Novena Edición 2019.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998 Jul;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539:AID-DIA668>3.0.CO;2-S. PMID: 9686693.
6. World Health Organization. Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1 Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Management. 2003
7. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016 Jun;241(12):1323-31. doi: 10.1177/1535370216654227. PMID: 27302176; PMCID: PMC4950274.
8. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):725-31. doi: 10.2337/diacare.26.3.725. PMID: 12610029.
9. Chaila MZ, Viniegra M, Gagliardino JJ, Martínez A, Simesen de Bielke MG, Frusti M, Monaco L, Salgado P, Buso C, Gonzalez CD, Commendatore VF. Glycated hemoglobin measurement: comparison of three methods

versus high performance liquid Chromatography. *J Diabetes Sci Technol* 2021 Mar 9;1932296821997179. doi: 10.1177/1932296821997179. Epub ahead of print. PMID: 33686874.

10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S11-S61. doi: 10.2337/dc10-S011.
11. World Health Organization (2011). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM; 11. 1-25. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70523/WHO_NMH_CHP_CPM_11.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *The American Journal of Cardiology* 2011;108(3Suppl):3B-24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
13. Gagliardino JJ, Salazar MR, Espeche WG, Tolosa-Chapasian PE, Gómez-Garizoain D, Olano RD, Stavile RM, Balbín E, Martínez C, Leiva-Sisniegues BC, Leiva-Sisniegues CE, Carbajal HA. Arterial stiffness: its relation with prediabetes and metabolic syndrome and possible pathogenesis. *J Clin Med* 2021;10:3251.
14. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, Rutten GEHM, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Brown MB and Wareham NJ. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38:1449-1455.