

## Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes. Glucemia en ayunas alterada: ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina?

### Opinions and recommendations of the Argentine Diabetes Society. Impaired fasting blood glucose: is it appropriate to use a cut-off point of 100 mg/dl in Argentina?

Commendatore, Víctor; Faingold, Cristina; Fenili, Cecilia; Frechtel, Gustavo; González, Claudio; Llanos, Isabel; Lucarelli, Carla; Maselli, María del Carmen; Mazza, Carmen; Puchulu, Félix; Ruibal, Gabriela; Valdez, Silvina

#### Víctor Commendatore

v.commenda@gmail.com

Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

#### Cristina Faingold

Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Cecilia Fenili

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (ProgBA-CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Gustavo Frechtel

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Claudio González

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

#### Isabel Llanos

Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina

#### Carla Lucarelli

Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC), Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

#### María del Carmen Maselli

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

#### Carmen Mazza

**Resumen:** Establecer el punto de corte entre la glucemia en ayunas normal y la alterada resulta de suma importancia a los efectos de considerar a un paciente en riesgo, tanto de progresar a estdos más avanzados de la enfermedad como de sufrir complicaciones micro y macroangiopáticas. Desde 2006 la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), sobre la base de la evidencia considerada en ese momento, estableció el límite inferior de la glucemia alterada en ayunas (GAA) en 110 mg/dl; posteriormente, durante 2022, la Comisión Directiva de la SAD convocó a un grupo de expertos con el objeto de evaluar si esta recomendación debía mantenerse o, al igual que otras sociedades científicas de prestigio, adoptar a tal efecto 100 mg/dl.

En este documento de Opiniones y Recomendaciones se encuentran los fundamentos por los cuales la SAD adoptará, de ahora en más, 100 mg/dl como límite inferior de la GAA, en base a las nuevas evidencias científicas que muestran que desde este punto de corte se produce un aumento en la progresión a la diabetes mellitus y de las complicaciones tanto macro como microangiopáticas.

**Palabras clave:** glucemia en ayunas alterada, diabetes mellitus, prediabetes, recomendaciones.

**Abstract:** To establish the cut-off point between normal and impaired fasting glycemia (IFG) is extremely important for the purposes of considering a patient at risk both of progressing to more advanced stages of the disease and of suffering micro- and macroangiopathic complications. Since 2006, the Argentine Diabetes Society (ADS), based on the evidence considered at that time, established the lower limit of IFG at 110 mg/d, later during the year 2022, The Board of Directors of the ADS vened a group of experts in order to assess whether this recommendation should be maintained or, like other prestigious scientific societies, adopt 100 mg/dl for this purpose.

This Opinions and Recommendations document contains the rationale for which the SAD will adopt, from now on,

Hospital de Pediatría "Prof Dr. Juan P. Garrahan",  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Félix Puchulu**

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad  
de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos  
Aires, Argentina

**Gabriela Ruibal**

Unidad de Endocrinología, Hospital Teodoro Álvarez,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Silvina Valdez**

Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de  
Buenos Aires (UBA) e Instituto de Estudios de la  
Inmunidad Humoral, Prof. R. Margni (IDEHU),  
UBA-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas  
y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, Argentina

100 mg/dlas the lower limit of the IFG, based on the new scientific evidence that shows that from this cut-off point it produces increase in progression to diabetes and both macro and microangiopathic complications.

**Keywords:** impaired fasting blood glucose, diabetes mellitiprediabetes, recommendations.

### Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina

ISSN: 0325-5247

ISSN-e: 2346-9420

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 56, núm. 1, 2023

editor@revistasad.com

Recepción: 16 Marzo 2023

Aprobación: 17 Marzo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513982003/>

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



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

## INTRODUCCIÓN

En 1997, la *American Diabetes Association* (ADA) convocó a un Comité Internacional de Expertos para reexaminar la clasificación y los criterios de diagnóstico de la diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup>, basados en la publicación del *National Diabetes Data Group* (NDDG)<sup>2</sup> y en las conclusiones del grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>3</sup>, e instituyeron, por primera vez, la categoría denominada glucemia en ayunas alterada (GAA), cuyo rango se estableció entre  $\geq 110$  mg/dl y 125 mg/dl, determinada como análoga de la tolerancia a la glucosa alterada (TGA). También en esta ocasión la OMS adoptó gran parte de las conclusiones anteriores, pero aconsejando que, siempre que sea factible, las personas con GAA deberían practicarse una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) para excluir la presencia de DM<sup>4</sup>.

A principios de este siglo, nuevamente los expertos de la ADA reevaluaron el criterio y decidieron, de acuerdo con las nuevas evidencias respecto de la progresión a la DM y a la aparición de complicaciones macroangiopáticas, redefinir el límite inferior de la GAA adoptando 100 mg/dl<sup>5,6</sup>.

En las Quintas Jornadas Rioplatenses (realizadas en Colonia, República Oriental del Uruguay, en 2010), las Sociedades Argentina de Diabetes (SAD) y de Diabetología y Nutrición del vecino país establecieron en  $\geq 110$  mg/dl el nivel por encima del cual se debe considerar GAA, aunque describiendo las dificultades para aplicar un criterio universal que se asocie 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 del GLP-1, inadecuada elevación de la secreción del glucagón y menor tasa de progresión a DM2 desde una glucemia en ayunas (GA) entre 100 mg/dl y 109 mg/dl con respecto a una GA entre 110 mg/dl y 125 mg/dl<sup>7,8</sup>.

Actualmente no existe uniformidad entre las sociedades cuyos criterios son de referencia a nivel mundial: la ADA considera GAA un valor de  $\geq 100$  mg/dl<sup>9</sup>, mientras que para la *International Diabetes Federation* (IDF) y la OMS<sup>10,11</sup> el nivel de corte es de  $\geq 110$  mg/dl, aclarando esta última que no existe un acuerdo universal y, en definitiva, la elección del punto de corte deberá determinarse por el propósito del programa de detección y los recursos necesarios y disponibles para realizar más pruebas sobre la población que sería identificada, citando como ejemplo diferentes estudios en los que la sensibilidad y especificidad óptima se ubicaron en niveles de entre 96 y 101 mg/dl<sup>12</sup>.

En relación con lo expuesto, y ante las nuevas evidencias publicadas luego de la toma de posición de la SAD, esta ha considerado reevaluar el tema, y verificar si debe o no tomarse como punto de corte para la GAA un valor de  $\geq 100$  mg/dl. Al respecto se han formulado las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la asociación entre la GA  $\geq 100$  mg/dl y el riesgo de desarrollar DM?
2. ¿Qué valor de GA refleja mejor el inicio de las alteraciones en la función de la célula beta?
3. ¿Cuál es el nivel de la GA que mejor refleja el inicio de riesgo de aparición de las complicaciones microangiopáticas?
4. ¿Cuál es el nivel de la GA que mejor refleja el inicio de riesgo de aparición de las complicaciones macroangiopáticas?
5. ¿Cuál es la asociación entre la GA de 100 a 109 mg/dl, HbA1c  $\geq 5,7\%$  y TGA?
6. ¿Cuáles deberían ser los valores glucémicos que caracterizan a un paciente como portador de GAA?
7. ¿Deberían tener el mismo valor de corte de GAA los adultos y los niños? Si la respuesta fuera negativa, ¿cuál sería la edad de corte entre ambos?
8. ¿Cuáles serían las implicaciones de esta recomendación en el cuidado de los pacientes?
9. ¿Cuál sería el impacto en la salud pública del descenso de la GAA de 110 a 100 mg/dl?
10. ¿Cuáles son los argumentos científicos que avalarían tomar como criterio de GAA un valor de  $\geq 100$  mg/dl y cuáles serían sus limitaciones?

## 1. ¿CUÁL ES LA ASOCIACIÓN ENTRE LA GA $\geq 100$ MG/DL Y EL RIESGO DE DESARROLLAR DM?

Para discutir el umbral diagnóstico para la GAA se debe conocer la asociación entre la GA y el riesgo de DM futura; estudios previos demostraron que, en la medida en que los valores de la GA aumentan, también aumenta la probabilidad de desarrollar DM en el futuro.

El estudio de Nichols et al. compara el riesgo de incidencia de DM asociado con niveles de GA en plasma en rango normal, controlando otros factores de riesgo en 46.578 participantes de la *Kaiser Permanente Northwest*, quienes tenían niveles de GA inferiores a 100 mg/dl y no presentaban DM ni alteración previa de la GA. Con un seguimiento durante 7 años, se los dividió en cuatro categorías según la glucemia (<85, 85-89, 90-94 y 95-99 mg/dl). Cada mg/dl de aumento en la GA, incrementó el riesgo de DM en un 6% después de controlar otros factores de riesgo; en comparación con aquellos con GA inferior a 85 mg/dl, los sujetos con niveles de GA de 95 a 99 mg/dl tenían un *Hazard Ratio* (HR)=2,33 (IC 95%, 1,95-2,79;  $p < 0,0001$ ) de desarrollar DM<sup>13</sup>.

Otro estudio más reciente que confirma esta observación (retrospectivo, realizado en Japón) incluyó 37.148 individuos con una GA normal y encontró que 1.028 participantes desarrollaron DM2. Los análisis de regresión de Cox revelaron que el riesgo de aparición de DM aumentó un 9% por cada aumento de 1 mg/dl en la concentración de la GA en sujetos con una concentración de entre 90 y 99 mg/dl en comparación con aquellos con una concentración de la GA  $\leq 89$  mg/dl<sup>14</sup>.

En una encuesta en la población de la isla de Mauricio, realizada en más de 3.500 personas, con un seguimiento promedio de 5 años, se demostró que la incidencia de DM2 se correlacionó con la GA ya desde el rango normoglucémico ( $< 100$  mg/dl), aumentando aún más por encima de ese nivel<sup>8</sup>.

Por su parte, un estudio de cohorte retrospectivo utilizó datos de los controles de salud anuales efectuados en la ciudad de Omiya, Japón. Un total de 11.369 sujetos con edades de entre 40 y 79 años que no presentaba DM al inicio del estudio fueron seguidos durante 7 años; se definió DM como una GA  $\geq 126$  mg/dl y la incidencia de DM aumentó a medida que aumentaba el nivel de GA, observándose un patrón similar independientemente del sexo o la edad. Los cocientes de riesgos instantáneos en comparación con los sujetos con GA  $< 85$  mg/dl, ajustados por posibles factores de confusión, fueron 3,83 (IC 95% 2,41-6,08) para sujetos con GA de 100 a 104 mg/dl, y 7,87 (IC 95% 4,98-12,4) para aquellos con 105 a 109 mg/dl. El punto de corte para diferenciar los individuos que desarrollaron DM de los que no lo hicieron fue de 101 mg/dl (103 mg/dl para los hombres y 99 mg/dl para las mujeres). De este modo, se concluye que los sujetos con 100-109 mg/dl de GA tienen un riesgo apreciable de desarrollar DM y, en consecuencia, ese valor no puede considerarse como normal, por lo cual deben ser notificados de su riesgo potencial<sup>15</sup>.

Finalmente, hay suficiente información a favor de que los valores de GA en la medida que se elevan, aumentan el riesgo de desarrollar DM2, y este riesgo se potencia cuando se asocian otros factores de riesgo modificables como obesidad, presión arterial, lípidos, tabaquismo, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, y factores de riesgo no modificables como antecedentes familiares o de DM gestacional.

Descender los valores diagnósticos de la GAA a  $\geq 100$  mg/dl permitiría anticipar la toma de conciencia respecto del mayor riesgo de desarrollar DM2. El objetivo de definir un valor más bajo es contar con un marcador sencillo de interpretar para el personal de salud y la población general, reconociendo que a partir de este umbral aumenta la posibilidad de desarrollar DM2 y sus complicaciones, y en consecuencia adoptar las medidas que podrían disminuir su riesgo.

## 2. ¿QUÉ VALOR DE GA REFLEJA MEJOR EL INICIO DE LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA?

Sabemos que la resistencia a la insulina comienza varios años antes del diagnóstico de la DM2 o de la GAA, determinada fundamentalmente por factores ambientales, como los malos hábitos alimentarios, el sedentarismo, la obesidad, la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial. La hiperglucemia se presenta en la medida que la función de la célula beta no alcanza a mantener los niveles normales de glucemia, teniendo esa disfunción beta celular un claro componente genético<sup>16,17</sup>. De esta manera, los niveles de GA se constituyen en un marcador del funcionamiento de la célula beta, con una clara correlación negativa, así a medida que la GA aumenta, la función se deteriora, con una reducción del 40% en GAA y un 80% en DM2<sup>18,19</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la GA representa la producción hepática de glucosa como consecuencia de la resistencia hepática a la insulina, y el deterioro en la tasa de secreción de insulina con respecto a los niveles de GA comienza a reflejarse con valores de glucemia igual o superior a 100 mg/dl, verificándose luego una correlación inversa: a mayores niveles de GA, peor función beta celular pudiendo este proceso eventualmente revertirse<sup>20</sup>.

Debemos tener en cuenta que el deterioro en la tasa de secreción de insulina se debe tanto a la pérdida de la masa como a la disfunción molecular de la célula beta, constituyendo la GA un marcador accesible en la práctica clínica<sup>21</sup>.

### 3. ¿CUÁL ES EL NIVEL DE LA GA QUE MEJOR REFLEJA EL INICIO DE RIESGO DE APARICIÓN DE LAS COMPLICACIONES MICROANGIOPÁTICAS?

Dado que la retinopatía diabética (RD) es la más representativa de las complicaciones microangiopáticas de la DM, la tomaremos como variable en el análisis realizado a los efectos de encontrar una respuesta.

Si bien en la búsqueda bibliográfica no se encontraron comparaciones entre la frecuencia de RD en aquellos con GA entre 100 y 109 mg/dl respecto de aquellos con GA entre 110 y 125 mg/dl, tomaremos como fuente tres trabajos que la analizan en cada uno de los subgrupos en los que se separaron las poblaciones en estudio<sup>22,23,24,25</sup>. En cada uno de estos estudios se utilizó la clasificación propuesta por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), tomando como criterio de RD un valor en la escala de  $\geq 15$  en uno de ellos y de  $\geq 20$  en los otros dos.

La frecuencia de RD en los subgrupos que incluyeron la fracción de la población entre  $\geq 100$  y  $< 110$  y entre  $\geq 100$  y  $< 126$  mg/dl resultó: en el *Blue Mountains Eye Study* 10 y 14%<sup>23</sup>, en el *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study* 8% en ambos<sup>24</sup> y en el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* 13 y 18%<sup>25</sup>, por lo que podríamos concluir que, a pesar de las diferencias observadas en dos de los estudios, la RD está presente en ambos subgrupos.

Llama la atención no encontrar, en el minucioso reporte del Comité de Expertos convocado a tal efecto por la ADA, referencia alguna respecto de la aparición de las complicaciones microangiopáticas como criterio para disminuir el valor de corte de la GAA de 110 a 100 mg/dl<sup>7</sup>.

Desde otra perspectiva, algunos estudios señalaron que valores de entre 100 y 109 mg/dl se asocian con frecuencias elevadas de prediabetes, cuando el criterio diagnóstico es la HbA1c. En un estudio publicado recientemente -cuyo objetivo fue establecer la frecuencia con que se presenta prediabetes según la HbA1c en una población sin diagnóstico de DM con GA entre 100 y 109 mg/dl y cuantificar la probabilidad de que esto ocurra respecto de otros con GA  $< 100$  mg/dl- la frecuencia de HbA1c entre 5,7 y 6,49% con GA entre 100 y 109 mg/dl resultó del 29,7% ( $p < 0,001$ ) y un *Odds Ratio* (OR) de 4,328 (IC 95% 2,922-6,411) de tener HbA1c  $\geq 5,7\%$  entre la población con GA de 100 a 109 mg/dl versus aquella con valores  $< 100$  mg/dl, concluyendo que la prediabetes diagnosticada por HbA1c resultó cuatro veces más frecuente con GA entre 100 y 109 mg/dl versus aquella con valores por debajo de 100 mg/dl<sup>26</sup>. La importancia de este trabajo radica en que existen estudios que ubican el punto de corte respecto del aumento más pronunciado de prevalencia de RD en individuos con HbA1c  $\geq 5,5\%$  y GA  $\geq 104$  mg/dl<sup>27</sup>.

Por lo expuesto, desde lo microvascular, resultaría razonable utilizar como punto de corte de la GAA un valor de  $\geq 100$  mg/dl.

### 4. ¿CUÁL ES EL NIVEL DE LA GA QUE MEJOR REFLEJA EL INICIO DE RIESGO DE APARICIÓN DE LAS COMPLICACIONES MACROANGIOPÁTICAS?

Tomando como referencia el reporte del Comité de Expertos convocado por la ADA, en el que se analizó la conveniencia de disminuir el valor de corte de la GAA de 110 a 100 mg/dl en lo referente a la aparición de las complicaciones macroangiopáticas<sup>5</sup>, partimos de los datos del estudio en la isla Mauricio<sup>7</sup>, que indicaron que no existe un umbral para los factores de riesgo cardiovascular (exceptuando triglicéridos), mortalidad por todas las causas y DM futura, con un punto de corte para sensibilidad y especificidad en las curvas ROC en

100 mg/dl; además, el estudio *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe* (DECODE) concluyó también que no había un umbral para establecer una GAA por encima de la cual la mortalidad aumentara significativamente<sup>28</sup>.

Un interesante metanálisis en cuanto a su procesamiento de datos refiere el riesgo relativo (RR) de presentar diferentes complicaciones macrovasculares comparando el criterio de GAA de la ADA, 100 mg/dl, y de la OMS, 110 mg/dl:

- Asociación entre prediabetes y el riesgo de mortalidad por todas las causas: GAA-ADA RR 1,13 (IC 95% 1,02-1,25), GAA-OMS RR 1,13 (IC 95% 1,05-1,21).

- Asociación entre prediabetes y eventos cardiovasculares compuestos: GAA-ADA RR 1,13 (IC 95% 1,05-1,21), GAA-OMS RR 1,26 (IC 95% 1,12-1,41). No hubo una diferencia significativa en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular con las dos diferentes definiciones de prediabetes ( $p=0,16$ ).

- Asociación entre prediabetes y riesgo de enfermedad coronaria: GAA-ADA RR 1,10 (IC 95%: 1,04-1,16), GAA-OMS RR 1,18 (IC 95% 1,08-1,28). No hubo una diferencia significativa en el riesgo de enfermedad coronaria con las dos diferentes definiciones de prediabetes ( $p=0,36$ ).

- Asociación entre prediabetes y riesgo de accidente cerebrovascular (ACV): GAA-ADA RR 1,06 (IC 95% 1,01-1,11), GAA-OMS RR 1,17 (IC 95% 1,09-1,25). No hubo una diferencia significativa en el riesgo de ACV con las diferentes definiciones de prediabetes ( $p=0,64$ )<sup>29</sup>.

Analizando los resultados del estudio anterior, podríamos inferir que el RR para todos los eventos descriptos por encima de 100 y de 110 mg/dl no tendría una diferencia estadísticamente significativa, por lo cual no sería adecuado el corte en 110 mg/dl, dado que dejaría a todos aquellos individuos con GA entre 100 y 109 mg/dl fuera de las intervenciones que correspondieran.

Por lo expuesto, desde los eventos macrovasculares, resultaría razonable utilizar como punto de corte de la GAA un valor de  $\geq 100$  mg/dl.

## 5. ¿CUÁL ES LA ASOCIACIÓN ENTRE LA GA DE 100 A 109 MG/DL, HbA1c $\geq 5,7\%$ Y TGA?

Para responder esta pregunta contamos con un trabajo recientemente publicado, cuyo objetivo fue establecer la frecuencia con que se presenta prediabetes según HbA1c en una población sin diagnóstico de DM con GA de entre 100 y 109 mg/dl, correlacionar las dos variables y cuantificar la probabilidad de que esto ocurra respecto de otros con GA  $< 100$  mg/dl.

En este estudio se encontró que la frecuencia de HbA1c  $\geq 5,7\%$  en la población con GA entre 100 y 109 mg/dl fue del 29,7% ( $p < 0,00$ ); el OR de tener HbA1c  $\geq 5,7\%$  entre la población con GA 100 a 109 mg/dl versus aquella con valores  $< 100$  mg/dl fue de 4,328 (IC 95% 2,92-6,41); la correlación entre GA y HbA1c presentó  $r=0,85$ ,  $r^2=0,73$ , con un Durbin-Watson=1,15, por lo que se concluyó que la prediabetes diagnosticada por HbA1c resultó cuatro veces más frecuente en la población estudiada con GA entre 100 y 109 mg/dl, que en aquella con valores por debajo de 100 mg/dl<sup>26</sup>.

En la base de datos del trabajo anterior, en una subpoblación con *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC)  $\geq 13$ , encontramos 75 casos con GA entre 100 y 109 mg/dl, a los que se les realizó una PTOG, encontrando que el 21,3% (16 casos) tuvo una glucemia de entre 140 y 199 mg/dl a los 120 minutos ( $p < 0,001$ ) y un 2,7% (2 casos)  $\geq 200$  mg/dl, 24% de los casos con glucemias  $\geq 140$  mg/dl a los 120 minutos (datos no publicados).

Si bien existen otros trabajos en la bibliografía en los que se ha estudiado la asociación entre GAA, HbA1c y PTOG<sup>30,31</sup>, en ninguno se ha analizado la diferencia respecto de esto entre la GAA de  $\geq 100$  a 109 versus  $\geq 110$  a  $< 126$ .

Por lo expuesto, sobre la base del primer trabajo referenciado, podemos decir que es frecuente que pacientes con GA entre 100 y 109 mg/dl presenten además HbA1c  $\geq 5,7\%$  o TGA.

## 6. ¿CUÁLES DEBERÍAN SER LOS VALORES GLUCÉMICOS QUE CARACTERIZAN A UN PACIENTE COMO PORTADOR DE GAA?

Si bien hasta la fecha la SAD no había adherido a este nivel de corte, dadas las nuevas evidencias resultaría conveniente tomar como propios los criterios de la ADA para el diagnóstico de la GAA, definidos entre 100 y 125 mg/dl<sup>9</sup>, aunque cabe señalar que la OMS y otras organizaciones definen el límite inferior de la GAA en 110 mg/dl<sup>10,11</sup>. Los adultos con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal [IMC] 25 kg/m<sup>2</sup> o 23 kg/m<sup>2</sup> en estadounidenses de origen asiático) que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo deberían ser testeados a los efectos de estimar este parámetro:

- Familiar de primer grado con DM2.
- Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, asiático estadounidense, isleño del Pacífico).
- Historia de enfermedad cardiovascular (ECV).
- Hipertensión (140/90 mm Hg o en tratamiento por hipertensión).
- Nivel de colesterol HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L y/o nivel de triglicéridos >250mg/dl).
- Síndrome del ovario poliquístico (SOP).
- Sujetos con inactividad física.
- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina, por ejemplo, obesidad severa y acantosis *nigricans*.
- DM gestacional o haber tenido recién nacidos con 4 kg o más<sup>9</sup>.

## 7. ¿DEBERÍAN TENER EL MISMO VALOR DE CORTE DE GAA LOS ADULTOS Y LOS NIÑOS? SI LA RESPUESTA FUERA NEGATIVA, ¿CUÁL SERÍA LA EDAD DE CORTE ENTRE AMBOS?

En el primer consenso de 2005, refrendado en 2010, en relación al valor de corte para definir DM, la SAD se posicionó entre las sociedades científicas que no adoptó el nuevo criterio de la ADA de descender el valor inferior de 110 a 100 mg/dl, manteniendo el valor de la OMS de 110 mg/dl, tomando igual lineamiento para los niños y adolescentes.

¿Existen nuevas evidencias? Si bien en la población pediátrica hay pocos estudios robustos para sostener el valor de 100 mg/dl y las recomendaciones se basan en replicar recomendaciones de adultos, en el contexto de la epidemia de obesidad asociada a alteraciones tempranas del metabolismo de los hidratos de carbono y a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las nuevas evidencias muestran que:

- Los adolescentes obesos con prediabetes presentan reducción de la primera fase de secreción de insulina comparados con los obesos sin disglucemias, y estos cambios ya se observan con valores de corte de 100 mg/dl en ayunas, habiéndose demostrado además que en adolescentes el deterioro de la secreción de insulina es más acelerado que en los adultos. En estos últimos la transición a DM2 puede tomar 10 años, con una reducción de la función estimada en un 7% por año, mientras que en los adolescentes con obesidad y prediabetes el deterioro se produce a una tasa del 20 al 30% por año, con un tiempo medio de transición de prediabetes a DM de solo 2,5 años<sup>32,33</sup>. Estos trabajos remarcan la necesidad de aumentar la sensibilidad de los métodos diagnósticos para detectar precozmente a la población en la cual aplicar programas de prevención<sup>34</sup>.
- En relación con la asociación con factores de riesgo cardiovascular, si bien no se cuenta con estudios prospectivos, hay trabajos que muestran la asociación de prediabetes, definida a partir de 100 mg/dl, con obesidad, bajo nivel de colesterol HDL, triglicéridos y transaminasas elevados, observándose esta asociación con valores aún por debajo del punto de corte de 100 mg/dl, incluso a partir de GA mayores a 85 mg/dl.
- En cuanto a la efectividad diagnóstica de los criterios de la ADA, Wallace estudió la asociación de una HbA1c ≥5,7% y una GA ≥100 mg/dl con el aumento del riesgo cardiometabólico, atribuyendo para la

HbA1c una sensibilidad del 55,5% y una especificidad del 76,3%, y para una GA una sensibilidad del 35,8% y una especificidad del 77,1%; tanto la GAA como la HbA1c con estos criterios diagnósticos identificaron a jóvenes con alta carga de factores de riesgo cardiometabólicos<sup>35</sup>.

- Entre los estudios prospectivos publicados respecto de la GAA en la infancia y en la adolescencia y el riesgo de desarrollar DM2 en la adultez, la *International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium* (i3C) muestra que el valor de la GA y el IMC, por separado o juntos en un *score* de riesgo en estas etapas de la vida, son predictores de DM2 en la adultez; los niveles de GA en los que se demuestra la asociación comienzan en 84 mg/dl<sup>36,37</sup>. También el trabajo de Brambilla muestra resultados similares, siendo en la infancia una GA de  $\geq 91$  mg/dl un fuerte predictor independiente de DM2 en la adultez<sup>38</sup>. Ambos trabajos sugieren que valores más bajos podrían ser adecuados para intervenciones preventivas.

- Las recomendaciones actuales de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) y de la ADA definen como criterio diagnóstico de prediabetes en las poblaciones de más de 10 años una GA de  $\geq 100$  mg/dl.

En base a lo expuesto, se aconseja definir GAA en la población pediátrica un valor de corte  $\geq 100$  mg/dl. La recomendación incluye que la pesquisa de prediabetes de acuerdo a criterios de riesgo debe considerarse en la población de niños o adolescentes asintomáticos con sobrepeso (percentil [PC]  $\geq 85$ ) u obesidad (Plo  $\geq 95$ ) al comienzo de la pubertad o a los 10 años (lo que se alcance primero), y que tenga uno o más factores de riesgo adicionales basados en la fuerte asociación con riesgo de DM2 de: 1) historia materna de DM gestacional durante la gestación; 2) historia familiar de DM2 en la primera o segunda generación; 3) pertenecer a una etnia de alto riesgo, particularmente en algunos países; 4) signos de resistencia a la insulina, como acantosis *nigricans* o condiciones asociadas como hipertensión arterial, dislipidemia, SOP o antecedente de bajo peso de nacimiento para la edad gestacional. Si bien la edad recomendada es de 10 años, con el objeto de anticipar la edad de pesquisa, el criterio clínico debe prevalecer en caso de obesidad severa o fuertes antecedentes.

#### 8. ¿Cuáles serían las implicancias de esta recomendación en el cuidado de los pacientes?

La prediabetes debe entenderse como un factor de riesgo de progresión a DM y enfermedad vascular tanto micro como macroangiopática; se asocia con obesidad, especialmente obesidad abdominal o visceral, dislipidemia con triglicéridos elevados y/o colesterol HDL bajo e hipertensión.

La presencia de prediabetes debe impulsar la detección de factores de riesgo cardiovascular<sup>39</sup>, justificando la evaluación de pacientes con alto riesgo de presentarla dado que la misma es simple, segura y tiene un costo razonable (solo una prueba de laboratorio).

Existe, además, un tiempo considerable antes del desarrollo de la DM2 o sus complicaciones, lo cual abre una ventana de intervención para su prevención<sup>40</sup>.

#### 9. ¿Cuál sería el impacto en la salud pública del descenso de la GAA de 110 a 100 mg/dl?

Desde un punto de vista conceptual, el punto de corte de la GAA de 100 mg/dl identifica a un grupo con un perfil más favorable de riesgo macro y microvascular, y menor riesgo de desarrollar DM2 comparado con el valor de 110 mg/dl, siendo la sensibilidad y especificidad del punto de corte para definir prediabetes fundamental para la eficacia y el costo de las intervenciones. El valor de corte en 100 mg/dl es más sensible por lo que el número de personas clasificadas como portadoras de prediabetes será mayor aumentando su prevalencia, pero menos específico, lo que significará diagnosticar un número más alto de falsos positivos.

Con un valor de 100 mg/dl, en la reciente evaluación del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), la prevalencia de prediabetes ascendió a un 45,5%<sup>41</sup> (la prevalencia depende no solo del punto de corte, sino también de su combinación con los otros criterios diagnósticos), debiendo tener en cuenta que el riesgo de evolucionar a DM2 también será diferente con este criterio.

Cuando se calculan los costos directos, estos incluyen los propios del dosaje de la GA, que no cambia con el valor de corte, pero cuando el valor desciende a 100 mg/dl una proporción mayor de personas requerirá otro análisis de GA confirmatorio, HbA1c y PTOG, además de un mayor número de visitas médicas. Los

costos indirectos incluyen el tiempo del paciente, una hora para la visita inicial que no varía de acuerdo con la definición utilizada, pero el tiempo aumenta para la realización de los estudios confirmatorios utilizando el valor más sensible. Esto implica la medicalización de una proporción mayor de personas.

Desde una perspectiva de salud pública, la definición de un valor de corte estadístico siempre debiera depender del cuál es el objetivo: para la prevención, entonces, se debería calcular el costo del diagnóstico, incluyendo los programas de atención contra el beneficio de la intervención, aspectos que exceden los objetivos de esta recomendación.

## 10. ¿CUÁLES SON LOS ARGUMENTOS CIENTÍFICOS QUE AVALARÍAN TOMAR COMO CRITERIO DE GAA UN VALOR DE $\geq 100$ MG/DL Y CUÁLES SERÍAN SUS LIMITACIONES?

En 2003, la ADA modificó el límite superior de la GA normal de 110 mg/dl a 100 mg/dl, con el objetivo de mejorar la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la GA respecto del riesgo de desarrollo de DM<sup>5</sup>. El evento o variable dependiente para predecir fue, entonces, el desarrollo de DM en el futuro. Adicionalmente, esta reducción en el límite superior de la glucemia “normal” permitiría una mejor concordancia o “*agreement*” entre las categorías de GAA y TAG lo que, en principio, resultaría en una disminución en la necesidad de una PTOG a los efectos diagnósticos. Sabemos que esta concordancia, aún cuando tiene cierta fuerza, es sin embargo imperfecta en la práctica (atribuible quizá a las diferencias fisiopatológicas entre ambas categorías -GAA y TAG-, variabilidad intra e interindividual y otros factores). La decisión de la ADA fue aceptada inmediatamente por varios países y sociedades médicas. Sin embargo, otras asociaciones, entre las cuales se encontraba la SAD, no adhirieron a esta modificación por considerar que la información disponible en el momento no era suficiente para tomar una decisión definitiva, en particular, por la posibilidad de identificar un número elevado de individuos falsamente positivos.

En efecto, la mejoría en la sensibilidad del nuevo punto de corte en 100 mg/dl obviamente se asocia a una mayor tasa de falsa positividad cuando se la compara con el valor 110 mg/dl en lo que respecta al desarrollo de DM futura<sup>42</sup>, siendo que el número de individuos catalogados como portadores de GAA se incrementa 2 a 5 veces, y naturalmente el número de personas catalogadas como portadoras de GAA que no desarrollará DM (falsos positivos) aumenta sustancialmente, con obvias implicaciones y consecuencias personales, sociales y económicas. Este argumento fue el fundamento de la cautela expresada por la SAD en su consenso de 2006 a la espera de más información para sustentar el cambio de criterio<sup>42</sup>.

Transcurrido el tiempo, resulta razonable tomar en consideración algunos aspectos que sustentan la conveniencia de una modificación del límite superior de la GA, incluso más allá de los argumentos sostenidos en su momento por la ADA. Uno de ellos es el riesgo de complicaciones, en especial las microvasculares, en pacientes con glucemias sostenidas por encima de 100 mg/dl.

Recordemos que la ADA toma como variable dependiente el desarrollo de DM en el futuro y con ello la SAD asume en su consenso de 2006 una elevada tasa de falsa positividad; sin embargo la tasa de complicaciones en verdaderos positivos ubicados entre 100 y 110 mg/dl agrega un argumento importante a favor del cambio de criterio: el desarrollo de complicaciones toma tiempo, y la exposición a concentraciones de glucosa en ayunas mayores a 100 mg/dl podría asociarse a una mayor frecuencia y severidad de las complicaciones detectadas en un 50% de los pacientes al momento del diagnóstico.

Por otra parte, y como se discute en las preguntas 3 y 4, algunos pacientes con niveles glucémicos de ayunas superiores a 100 mg/dl presentan complicaciones, incluso sin llegar a desarrollar niveles plenamente diabéticos en el futuro. No solo estos argumentos (provenientes fundamentalmente de estudios observacionales) sustentan una recomendación de cambio del punto de corte, a estos deben agregarse:

- Plausibilidad biológica: desde hace tiempo se sabe que, en la medida en que la GA aumenta, el efecto de la insulina se reduce y ello es compensado por un incremento en la secreción insulínica (adaptación a una mayor

demanda)<sup>42</sup>. Esta adaptación resulta eficiente hasta niveles glucémicos sostenidos cercanos a 90 mg/dl, luego de lo cual la función de la célula beta comienza a declinar. Esto es particularmente evidente más allá de los 100 mg/dl<sup>42</sup>, y sostiene el mayor riesgo de desarrollo de DM; al mismo tiempo la elevación de la glucemia se asocia al desarrollo de complicaciones, en particular microvasculares, relacionadas con múltiples mecanismos oxidativos y no oxidativos de daño celular. La hiperglucemia sostenida en el tiempo es responsable, al menos parcialmente, de buena parte de la frecuencia e intensidad de las complicaciones al momento del diagnóstico en pacientes con DM2, así como un factor de riesgo para su evolución futura. Debe señalarse aquí que el papel de los valores elevados de GA respecto del riesgo de desarrollo de complicaciones macrovasculares resulta más difícil de estimar a partir de los datos epidemiológicos y de los ensayos clínicos comparados con su rol en las complicaciones microvasculares. Se reconoce que la complicación macrovascular se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, a diferencia de la complicación microvascular, cuya progresión presenta una correlación positiva con los niveles de GA y glucemia posprandial (GPP).

- Sensibilidad: como se mencionó, la elección de un punto de corte en 100 mg/dl aumenta sustancialmente la sensibilidad para clasificar a los individuos como portadores de GAA.
- Fuerza de la asociación: como se observó, la incorporación del valor de corte de 100 mg/dl se asocia a un RR elevado de desarrollo de DM futura, pero también con un incremento del riesgo de complicaciones (preguntas 3 y 4).
- Temporalidad: la asociación con el riesgo de desarrollo de DM y sus complicaciones se observó en estudios prospectivos y de otros diseños.
- Consistencia: aún con tiempos de seguimiento diferentes y variables dependientes de distinta definición, una serie de estudios muestra que la asociación de valores de GA >100 mg/dl con el desarrollo de DM en el futuro y de complicaciones crónicas están consistentemente asociados.

### ¿CUÁLES SON LAS LIMITACIONES DE ESTA RECOMENDACIÓN?

Esta recomendación implica necesariamente un incremento en el número de individuos que pasarán a ser catalogados como portadores de GAA y aumentando al mismo tiempo el número de personas que resultarán falsamente positivas; por tanto, es importante considerar las limitaciones que enfrentará esta recomendación respecto de un cambio en el límite superior de la glucemia considerado como normal.

En primer lugar, la mayor parte de la información que sustenta la recomendación proviene de estudios observacionales; si bien la evidencia sugiere que incrementos en las concentraciones de GA se asocian de manera continua con un aumento en las complicaciones y el riesgo de desarrollar DM futura, no existen ensayos clínicos aleatorizados de suficiente poder que permitan demostrar de manera definitiva que una intervención en pacientes con niveles glucémicos ubicados entre 100 y <110 mg/dl (en este rango, exclusivamente) resulte en una significativa reducción del riesgo de complicaciones o de desarrollo de DM, comparado con individuos diagnosticados con el criterio anterior. Por lo tanto, ciertos sesgos pueden afectar la validez de nuestras conclusiones; asimismo, el papel de las variables confusoras, comúnmente asociadas con los niveles crecientes de glucemia (obesidad, dislipemia, hipertensión, etc.) en el desarrollo de complicaciones crónicas y/o de DM futura, no puede establecerse claramente a partir de información observacional.

Adicionalmente, algunos otros aspectos deben tomarse en cuenta: el rango entre 100 y 110 mg/dl es lo suficientemente estrecho como para imponer cierta cautela en la interpretación de los resultados de diversos estudios, como todo analito, el valor de la GA está sujeto a la variabilidad analítica, tanto intra como interindividual. Tomando en consideración el coeficiente de variación (CV) de la GA, existe una cierta probabilidad (nada descartable) de que un siguiente valor caiga por encima o por debajo de estos límites simplemente por efecto del azar.

Asimismo, como es natural, una persona con una GA dentro de ese estrecho rango (100 a 110 mg/dl) tiene cierta probabilidad de pertenecer a la “cola superior” o “cola derecha” de la distribución de los valores

glucémicos normales, o bien a la “cola inferior” o “cola izquierda” de los individuos con GA mayores a 110 mg/dl que participaban del grupo GAA según el anterior criterio de clasificación, de modo que no puede excluirse la influencia del azar en las conclusiones de los estudios que sostienen esta recomendación.

Finalmente, si bien es cierto que el cambio en el punto de corte a 100 mg/dl aumenta la sensibilidad, compromete la especificidad en la clasificación de pacientes como portadores de GAA.

Aún teniendo en cuenta las limitaciones señaladas, y considerando que en principio (salvo la existencia de comorbilidades o complicaciones que lo requieran) los tratamientos a instalar en personas con niveles glucémicos ubicados entre 100 y 110 mg/dl implican pocos riesgos de efectos adversos (ya que en general, se asocian a modificaciones en el estilo de vida, control de factores de riesgo y seguimiento de los valores glucémicos), los potenciales beneficios del cambio del criterio de clasificación de la GAA se asumen como mayores a sus potenciales perjuicios.

## ASPECTOS ANALÍTICOS

### *Distribución de métodos y marcas de reactivos utilizados para la medición de glucemia en Argentina y Latinoamérica en el período 2020-2021*

Los métodos más usados en Argentina son glucosa oxidasa y hexoquinasa. Estos son los que menos desvío relativo presentan<sup>43,44</sup>.

## Coefficiente de variación de la determinación

Según el *European Biological Variation Study* (EuBIVAS), la variación biológica intra e interindividual en la medición de GA es:

- Variación intraindividual (CV<sub>i</sub>): 5%.
- Variación interindividual (CV<sub>e</sub>): 8,1%.

Los resultados obtenidos de la variación para la medición de la GA en Argentina en la última evaluación (2020-2021) en el Programa Internacional de Aseguramiento Externo de Calidad en Análisis Clínicos, Programa Buenos Aires (ProgBA) fueron<sup>44</sup>:

- Coeficiente de variación intralaboratorio: promedio de CV de cada laboratorio participante del programa=3,23%.
- Coeficiente de variación interlaboratorios: promedio de los CV% de todos los laboratorios participantes del Programa=5,06%.
- Percentil 50 (PC 50) de los CV% de todos los laboratorios=3,85%.
- Cumplimiento de los requisitos de calidad en los laboratorios de Argentina y Latinoamérica: el 78% de los laboratorios participantes de ProgBA cumple el requisito de calidad analítico establecido de variabilidad biológica de 8,1% (EuBIVAS), y el 86% cumple el requisito de calidad analítico establecido por el *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) de 10%.

En el Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA) el criterio de aceptabilidad específico para la glucosa es del 5%. Sobre 1.916 laboratorios participantes, la mayoría cumple con el requisito establecido<sup>43</sup>. Podemos concluir que en el país la medición del analito glucosa es comparable a la de los niveles europeos.

## Sensibilidad y especificidad

Si bien la sensibilidad de la GA es baja, su especificidad es alta, la sensibilidad de la GA para el diagnóstico de DM es del 37% y su especificidad del 100%.

Por lo expuesto la SAD, sobre la base de las evidencias analizadas, recomienda utilizar como límite con la normalidad una GA de 100 mg/dl.

## BIBLIOGRAFÍA

- I. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1183-97. doi: 10.2337/diacare.20.7.1183. PMID: 9203460.
- II. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979 Dec;28(12):1039-57. doi: 10.2337/diab.28.12.1039. PMID: 510803.
- III. World Health Organization: Diabetes mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., no. 727).
- IV. 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 Org., 1999.
- V. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):3160-7. doi: 10.2337/diacare.26.11.3160. PMID: 14578255.
- VI. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):34-9. doi: 10.2337/diacare.23.1.34. PMID: 10857965.
- VII. Consenso Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay/Sociedad Argentina de Diabetes. Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia. *Arch Med Interna* 2010; XXXII (2-3): 41-49 © Prensa Médica Latinoamericana. 2010 ISSN 0250-3816.
- VIII. 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.
- IX. 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. 2. 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.
- X. Atlas de la Diabetes de la FID. Novena edición 2019.
- XI. 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.
- XII. 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
- XIII. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am J Med* 2008 Jun;121(6):519-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.02.026. PMID: 18501234.

- XVI. Munekawa C, Okada H, Hamaguchi M, Habu M, Kurogi K, Murata H, Ito M, Fukui M. Fasting plasma glucose level in the range of 90-99 mg/dl and the risk of the onset of type 2 diabetes: population-based Panasonic cohort study 2. *J Diabetes Investig* 2022 Mar;13(3):453-459. doi: 10.1111/jdi.13692. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34624178; PMCID: PMC8902401.
- XV. Kato M, Noda M, Suga H, Matsumoto M, Kanazawa Y. Fasting plasma glucose and incidence of diabetes implication for the threshold for impaired fasting glucose: results from the population-based Omiya MA cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2009;16(6):857-61. doi: 10.5551/jat.1792. Epub 2009 Dec 22. Erratum in: *J Atheroscler Thromb*. 2010 Mar 31;17(3):315. PMID: 20032586.
- XVI. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003 Jan;46(1):3-19. doi: 10.1007/s00125-0021009-0. Epub 2003 Jan 11. PMID: 12637977.
- XVII. Fernández-Castañer M, Biarnés J, Camps I, Ripollés J, Gómez N, Soler J. Beta-cell dysfunction in first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996 Nov;13(11):953-9. doi: 10.1002/(SICI)10969136(199611)13:11<953::AID-DIA257>3.0.CO;2-V. PMID: 8946153.
- XVIII. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):493-500. doi: 10.1210/jc.2004-1133. Epub 2004 Oct 13. PMID: 15483086.
- XIX. Mengozzi A, Tricò D, Nesti L, Petrie J, Højlund K, Mitrakou A, Krebs M, Mari A, Natali A; RISC Investigators. Disruption of fasting and post-load glucose homeostasis are largely independent and sustained by distinct and early major beta-cell function defects: a cross-sectional and longitudinal analysis of the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular risk (RISC) study cohort. *Metabolism* 2020 Apr;105:154185. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154185. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32061908.
- XX. Kanat M, Mari A, Norton L, Winnier D, DeFronzo RA, Jenkinson C, Abdul-Ghani MA. Distinct beta-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2012 Feb;61(2):447-53. doi: 10.2337/db11-0995. PMID: 22275086; PMCID: PMC3266412.
- XXI. Prentki M, Peyot ML, Masiello P, Madiraju SRM. Nutrient-induced metabolic stress, adaptation, detoxification, and toxicity in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2020 Mar;69(3):279-290. doi: 10.2337/dbi19-0014. PMID: 32079704.
- XXII. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, Klein R, Klein BE, Zimmet P, Shaw J. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008 Mar 1;371(9614):736-43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60343-8. Erratum in: *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1838. PMID: 18313502; PMCID: PMC2350208.
- XXIII. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998 Mar;105(3):406-11. doi: 10.1016/S0161-6420(98)93019-6. PMID: 9499768.
- XXIV. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, Cameron AJ, Shaw J, de Courten M, Jolley D, McCarty DJ; Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). Methods and response rates. *Diabetes Res Clin Pract* 2002 Aug;57(2):119-29. doi: 10.1016/S0168-8227(02)00025-6. PMID: 12062857.
- XXV. Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, Sharrett AR, Shea S. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006 Mar;141(3):446-455. doi: 10.1016/j.ajo.2005.08.063. PMID: 16490489; PMCID: PMC2246042.
- XXVI. Chaila MZ, et al. Glucemia en ayunas entre 100 y 109 mg/dl versus prediabetes según hemoglobina glicosilada. *Rev Soc Arg Diab* 2022;56(2):52-57.
- XXVII. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, Albright AL, Cowie CC, Klein R, Saaddine JB. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):2027-32. doi: 10.2337/dc09-0440. PMID: 19875604; PMCID: PMC2768189.

- XXVIII. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):688-96. doi: 10.2337/diacare.26.3.688. PMID: 12610023.
- XXIX. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016 Nov 23;355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953. PMID: 27881363; PMCID: PMC5121106.
- XXX. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Manco M, Sesti G, Fiorentino TV, Ceriello A, Rhee M, Phillips LS, Chung S, Cravalho C, Jagannathan R, Monnier L, Colette C, Owens D, Bianchi C, Del Prato S, Monteiro MP, Neves JS, Medina JL, Macedo MP, Ribeiro RT, Filipe-Raposo J, Dorcely B, Ibrahim N, Buysschaert M. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract* 2020 Jul;165:108233. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108233. Epub 2020 Jun 1. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Oct;180:108632. PMID: 32497744; PMCID: PMC7977482.
- XXXI. Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr* 2020 Feb 1;174(2):e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31790544; PMCID: PMC6902249.
- XXXII. TODAY Study Group, Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B, Tryggstad J, White NH, Zeitler P. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 Jul 29;385(5):416-426. doi: 10.1056/NEJMoa2100165. PMID: 34320286; PMCID: PMC8697255.
- XXXIII. Utzschneider KM, Tripputi MT, Kozeidub A, Barengolts E, Caprio S, Cree-Green M, Edelstein SL, El Ghormli L, Hannon TS, Mather KJ, Palmer J, Nadeau KJ; RISE Consortium. Differential loss of  $\beta$ -cell function in youth vs. adults following treatment withdrawal in the Restoring Insulin Secretion (RISE) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2021 Aug;178:108948. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108948. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34274407; PMCID: PMC8628318.
- XXXIV. Casagrande SS, Menke A, Linder B, Osganian SK, Cowie CC. Cardiovascular risk factors in adolescents with prediabetes. *Diabet Med* 2018 May 5;10.1111/dme.13661. doi: 10.1111/dme.13661. Epub ahead of print. PMID: 29729052; PMCID: PMC6218322.
- XXXV. Wallace AS, Wang D, Shin JI, Selvin E. Screening and diagnosis of prediabetes and diabetes in US children and adolescents. *Pediatrics* 2020 Sep;146(3):e20200265. doi: 10.1542/peds.2020-0265. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32778539; PMCID: PMC7461138.
- XXXVI. Dwyer T, Sun C, Magnussen CG, Raitakari OT, Schork NJ, Venn A, Burns TL, Juonala M, Steinberger J, Sinaiko AR, Prineas RJ, Davis PH, Woo JG, Morrison JA, Daniels SR, Chen W, Srinivasan SR, Viikari JS, Berenson GS. Cohort Profile: the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Int J Epidemiol* 2013 Feb;42(1):86-96. doi: 10.1093/ije/dys004. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22434861; PMCID: PMC3600617.
- XXXVII. Cleland V, Tian J, Buscot MJ, Magnussen CG, Bazzano L, Burns TL, Daniels S, Dwyer T, Hutri-Kahonen N, Ikonen J, Jacobs D, Juonala M, Prineas R, Raitakari O, Sinaiko A, Steinberger J, Urbina EM, Woo JG, Venn A. Body-mass index trajectories from childhood to mid-adulthood and their sociodemographic predictors. Evidence from the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *E Clinical Medicine* 2022 May 12;48:101440. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101440. PMID: 35706485; PMCID: PMC9112099.
- XXXVIII. Brambilla P, La Valle E, Falbo R, Limonta G, Signorini S, Cappellini F, Mocarelli P. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011 Jun;34(6):1372-4. doi: 10.2337/dc10-2263. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21498787; PMCID: PMC3114342.
- XXXIX. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002 Dec;25(12):2165-71. Doi: 10.2337/diacare.25.12.2165. PMID: 12453955; PMCID: PMC1282458.
- XL. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006 Sep;29(9):2102-7. doi: 10.2337/dc06-0560. PMID: 16936160; PMCID: PMC1762038.

- XLI. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annu Rev Public Health* 2021 Apr 1;42:59-77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-102644. Epub 2021 Dec 23. PMID: 33355476; PMCID: PMC8026645.
- XLII. Sereday M, Arias P, Bragagnolo JC, Burlando G, Cédola N, Commendatore V, Costa Gil JE, Damiano M, Dieuzeide G, Domínguez JM, Eandi ML, Faingold MC, Ferraro M, Frechtel G, Gagliardino JJ, González C, Lapertosa S, Libman J, Luaces MC, Martí ML, Maselli M del C, Mazza CS, Moser M, Ozuna B, Puchulu, FM, Rebolledo O, Rodríguez Papini N, Viñes G. Consenso sobre criterio diagnóstico de la glucemia alterada de ayunas. Sociedad Argentina de Diabetes, 6 de mayo de 2006. *Rev Soc Arg Diab* 2007;41(3):96-104.
- XLIII. Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA).
- XLIV. Programa Internacional Buenos Aires de Control de Calidad Externo en Análisis Clínicos. ProgBA.