

Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus: Un debate permanente

M. Aguilar

Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerta del Mar, Cádiz

INTRODUCCIÓN

El término diabetes mellitus (DM) describe diferentes síndromes relacionados con trastornos del metabolismo hidrocarbonado que tienen en común la presencia de hiperglucemia. Se asocian a un trastorno relativo o absoluto de la secreción de insulina y a diferentes grados de resistencia a su acción. El diagnóstico es fácil cuando aparecen con clínica cardinal (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) y los niveles glucémicos se hallan persistentemente elevados pero, en ausencia de clínica manifiesta, no es sencillo establecer el límite del valor glucémico inocuo para la salud.

Los criterios para el diagnóstico de la DM fueron desarrollados originariamente por la National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979⁽¹⁾ y adoptados por la Organización Mundial para la Salud (OMS) en diferentes informes (2-4). Se incluían los siguientes (Tabla I):

1. Elevación de la glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl en presencia de clínica cardinal.
2. Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 140 mg/dl
3. Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de un test de tolerancia oral de glucosa (TTOG) con 75 grs.
4. Se incluyó el término de intolerancia a la glucosa (IG) para los casos que presentaban niveles glucémicos tras TTOG entre la normalidad y DM: 140-200 mg/dl.

En 1995 la American Diabetes Association (ADA) promovió la creación de un comité internacional de expertos con el objetivo de revisar la lite-

ratura científica posterior a 1979 y valorar la necesidad de introducir modificaciones en el diagnóstico y clasificación de la DM. El informe del comité de expertos fue publicado a mediados de 1997⁽⁵⁾ y posteriormente asumido, en su mayor parte, por la OMS⁽⁶⁾ y otras organizaciones internacionales⁽⁷⁾.

NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

Los nuevos criterios que la ADA-97 recomienda para el diagnóstico de la DM son los siguientes⁽⁵⁾ (Tabla I, II):

1. Síntomas de DM (poliuria, polidipsia, pérdida de peso injustificada) más glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl.
2. GPA (≥ 8 h) ≥ 126 mg/dl
3. Glucemia plasmática 2 h tras TTOG (75 g) ≥ 200 mg/dl.
4. Se introduce el término de glucemia en ayunas alterada (GAA) para niveles entre 110-125 mg/dl.

Estos criterios precisan confirmación en día diferente, salvo hiperglucemia con descompensación aguda, y deben basarse, fundamentalmente, en la determinación de la GPA. El TTOG no se recomienda como método de rutina por considerarse caro y de baja reproductibilidad. Además, la determinación de GPA es más económica y fácil de realizar que tras TTOG^(8,9). Sin embargo, el nuevo documento de la OMS de 1999⁽⁶⁾, aunque acepta el nuevo nivel establecido para la GPA, no excluye el TTOG como método diagnóstico de rutina y lo recomienda cuando los niveles glucémicos no son determinantes (Tabla I, II).

TABLA I CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

ADA 1997	OMS 1985	OMS 1999
1. Síntomas de diabetes y determinación casual de una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl.	1. Síntomas de diabetes y determinación casual de una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl.	1. Síntomas de diabetes y determinación casual de una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl.
2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.*	2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 140 mg/dl.*	2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl.*
3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa oral (y)	3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa oral.	3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa oral (j).

*Se consideraran síntomas de diabetes: poliuria, polidipsia y pérdida inexplicada de peso; Casual se define como cualquier hora o día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido tras la última comida.; Ayunas: al menos 8 horas sin ingestión; Prueba realizada con 75 gr. de glucosa. * en dos ocasiones. (y): no recomendado como test de rutina. (j) recomendado ante niveles de glucemia no determinantes.*

TABLA II CRITERIOS DIAGNÓSTICO ACTUALES DE LOS TRASTORNOS DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (ADA-97 Y OMS-99)

Glucosa plasmática (mg/dl)	Normal	Glucemia en Ayunas Alterada	Intolerancia a la Glucosa	Diabetes Mellitus
Ayunas	<110	110-125		≥ 126
TTOG 2-h	<140		140-199	≥ 200

TTOG= test de tolerancia oral a la glucosa

El diagnóstico precoz de la DM resulta de gran importancia ya que un adecuado control metabólico desde su inicio previene o retrasa sus complicaciones⁽¹⁰⁻¹²⁾. Ello adquiere máxima relevancia ante el hecho de que la mitad de la población con DM desconoce que la padece y, debido al retraso en el diagnóstico, un elevado porcentaje de pacientes presentan complicaciones específicas al comienzo de la enfermedad⁽¹³⁾.

Los nuevos criterios diagnósticos de la DM propuestos por la ADA-97⁽⁵⁾ ratifican los previos de NDDG-79⁽¹⁾ y de la OMS-85⁽³⁾ cuando la concentración de glucosa plasmática en sangre

venosa es igual o superior a 200 mg/dl, especialmente ante la presencia de clínica cardinal. Y aceptan como una glucemia igual o superior a 200 mg/dl 2-h tras el TTOG. Sin embargo, tanto el grupo de expertos de ADA-97⁽⁵⁾ como los responsables de revisar los criterios de la OMS⁽¹⁴⁾ coinciden en reducir el umbral diagnóstico de la GPA desde 140 mg/dl a 126 mg/dl. Tal recomendación se basa en diversos estudios epidemiológicos en poblaciones de diferentes países y grupos raciales^(8,9) que demuestran que la GPA de 140 mg/dl y de 200 mg/dl tras el TTOG no son equivalentes en cuanto al riesgo de presentar complicaciones microangiopá-

ticas de DM ni definen prevalencias similares de la enfermedad. En cambio, valores en ayunas de 126 mg/dl se asocian con niveles de 200 mg/dl tras el TTOG y representan el valor de glucemia a partir del cual aumenta exponencialmente la prevalencia de complicaciones vasculares.

A pesar de que desde hace varias décadas el TTOG viene siendo el patrón de referencia para el diagnóstico de DM, sus importantes limitaciones biológicas y metodológicas han desaconsejado su utilización como prueba diagnóstica de rutina. La GPA se ha considerado la mejor prueba para diagnosticar la DM por su simplicidad, bajo coste, reproducibilidad y disponibilidad en todo el mundo^(5, 9).

Dada la importancia del diagnóstico precoz y de la identificación del mayor porcentaje de población posible que padece DM, era de esperar que los nuevos criterios ADA-97 favorecieran tales cometidos, mediante la sola determinación de la GPA, sin incrementar significativamente el número de personas con DM. Así, en un estudio re-

alizado en población de 40 a 70 años en los Estados Unidos⁽¹⁵⁾ se estimó que los pacientes con DM no diagnosticados que serían detectados mediante la determinación de la glucemia a las 2-h del TTOG (utilizando un valor ≥ 200 mg/dl) serían un 6,34%. Aproximadamente dos terceras partes (4,35%) habrían sido también diagnosticados mediante GPA (≥ 126 mg/dl) y tan sólo una tercera parte (2,35%) mediante $GPA \geq 140$ mg/dl. Así pues, aplicando los nuevos criterios diagnósticos, la prevalencia estimada de DM en Estados Unidos entre la población de 40 a 70 años sería del 12,27% (criterios ADA-97) en lugar del 14,26% (criterios OMS-85).

Mediante un análisis de los resultados del TTOG en 16 estudios europeos que incluyeron a 25.219 personas sin DM conocida, el grupo de estudio DECODE⁽¹⁶⁾ halló que 904 pacientes (3,6%) podrían ser diagnosticados de DM según los antiguos criterios (OMS-85) y 1.044 (4,1%) según los nuevos (ADA-97). Sin embargo, sólo 431 (1,7%) cumplían ambos criterios, lo que supone una concordancia de tan sólo el 28%. Ello evidencia que, en gran medida, ambas propuestas identifican grupos de población diferentes cuyo significado aún se halla por dilucidar. De hecho, con los criterios de la ADA-97 se identificaron mejor las personas de mediana edad y con obesidad que con los de la OMS-85.

Otro aspecto a considerar es la edad de la población estudiada. En un estudio realizado en 4.515 personas sin DM de 65-100 años de edad⁽¹⁷⁾, se observó que un 47% presentaban trastornos de la tolerancia a la glucosa tras el TTOG y, de ellos, el 15% DM. Sin embargo,

empleando sólo la GPA (ADA-97), sólo un 22% mostraron alteraciones de la glucemia y el 8% DM. Por tanto, en comparación con los criterios de la OMS-85, los criterios de la ADA-97, además de no identificar a la población con IG, subvaloraron la prevalencia de DM en ancianos.

La relación entre la GPA, la GP 2-h y la enfermedad macrovascular ha sido analizada en los últimos años. En estudios en sujetos sin DM la GP 2-h se asocia con mayor fuerza a eventos coronarios⁽¹⁸⁾. En la enfermedad vascular periférica, se ha detectado una fuerte asociación tanto con la GPA como con la GP 2-h⁽¹⁹⁾. En el estudio Prospectivo de París, la incidencia de cardiopatía isquémica grave se relacionó tanto con la GPA como con la GP 2-h⁽²⁰⁾. La incidencia de tales eventos se hallaba muy elevada con $GPA > 125$ mg/dl ó $GP\ 2-h > 140$ mg/dl y se incrementaba notablemente, casi linealmente, con niveles de GPA por encima de 110–120 mg/dl. Así pues, tanto la GPA como la GP 2-h proporcionan importante información del riesgo de enfermedad tanto micro como macrovascular que acontece en población sin DM y que parece corresponderse con los nuevos valores establecidos por la ADA-97.

La reproductibilidad es una propiedad importante de una prueba diagnóstica y, en este sentido, la GPA parece preferible. Cuando el TTOG se repite en adultos en un intervalo de 2-6 semanas, el coeficiente de variación intra-individual resulta del 16,7% para la GP 2-h y sólo del 6,4% para la GPA⁽²¹⁾.

Es importante recordar que los motivos que hicieron mantener el nivel de 200 mg/dl a las 2-h del TTOG

para el diagnóstico de la DM fueron varios^(1,3). Primero, que los niveles de 200 mg/dl representan el corte de los dos componentes de una distribución bimodal de GP 2-h; segundo, que diferentes estudios han demostrado que la prevalencia de la enfermedad microvascular se incrementa exponencialmente a partir de GP 2-h ~ 200 mg/dl; y, tercero, que existe una ingente cantidad de información clínica y epidemiológica recogida con niveles de corte de 200 mg/dl a las 2-h del TTOG. El cambio del punto de corte diagnóstico de la GPA a 126 mg/dl, se basa en que así diagnosticaría condiciones similares dada la equivalencia existente entre la GPA y la GP 2-h en su asociación con las complicaciones vasculares y en su discriminación entre los dos componentes de una distribución de frecuencia bimodal^(8,9). McCance et al.⁽⁹⁾ evaluó en indios Pima el nivel de la GPA equivalente (en sensibilidad y especificidad para la retinopatía) a los criterios de la OMS-85 de GP 2-h ≥ 200 mg/dl y encontró que se correspondía con un nivel de GPA ≥ 123 mg/dl. Finch et al.⁽²²⁾ lo realizó en 13 poblaciones del pacífico y encontró que un nivel de ≥ 126 mg/dl mostraba la misma prevalencia de DM que los reconocidos GP 2-h ≥ 200 mg/dl. En el NHANES III, el nivel de GPA correspondiente resultó ser de 121 mg/dl, y, en el estudio en población egipcia, de 129 mg/dl (para un punto de corte de 209 mg/dl de GP a 2-h)⁽⁸⁾. El punto de corte elegido fue el que se hallaba en el límite superior de estas estimaciones: GPA ≥ 126 mg/dl; aunque ello supusiera una ligera disminución en el número de personas

diagnosticadas de DM con respecto al identificado según los criterios de NDDG-79 y OMS-85.

Así pues, los criterios de ADA-97 estiman que, aunque el TTOG es un test aceptable para el diagnóstico de DM, y ha tenido una gran importancia en la investigación clínica y epidemiológica, no se recomienda como prueba de rutina. Su empleo no se halla generalizado, requiere más tiempo y recursos y su reproductibilidad es menor que la GPA⁽²¹⁾. Si se utiliza el TTOG, los criterios diagnósticos empleados deberían ser los propuestos por la OMS⁽³⁾.

HbA1c Y DIAGNÓSTICO DE LA DM

Algunos estudios han demostrado que la distribución de frecuencia de la HbA1c tiene características similares a la de la GPA y GP 2-h y se asocia claramente a la aparición de complicaciones vasculares^(8,9,18,19). Además, como es la medida de elección para establecer los objetivos de control de la DM y valorar la respuesta terapéutica, hay autores que recomiendan su medición bien test diagnóstico^(23,24) u orientativo⁽⁷⁾. Sin embargo, actualmente, no se recomienda la medición de HbA1c como valor diagnóstico porque se realiza por métodos diversos con diferentes puntos de corte y no se dispone de una adecuada estandarización internacional⁽²⁵⁾.

Curiosamente, los criterios mencionados lo son para el diagnóstico de DM pero no como objetivos de tratamiento. En los nuevos objetivos de control de la ADA no se han establecido propuestas de cambio con respecto a las previas de GP <120 mg/dl y HbA1c <7%⁽²⁶⁾. El

nuevo criterio, pues, de GPA ≥ 126 mg/dl se basa en que es un nivel de glucemia que refleja una clara anomalía metabólica y se asocia con complicaciones severas pero, por estas contradicciones, en un futuro próximo, probablemente, habrá de ser reevaluado.

IMPLICACIONES DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS

Los nuevos criterios tienen implicaciones en la estimación de la prevalencia de la DM y en las actuaciones derivadas del diagnóstico. Aunque tanto la GPA ≥ 126 mg/dl como la GP 2-h ≥ 200 mg/dl tienen similar valor predictivo para las complicaciones, no se correlacionan exactamente. La medición de ambos valores en una determinada población puede conducir a discrepancias y dudas pues, aunque identifican globalmente a un número similar de personas, el grado de concordancia es bajo.

La asunción general de los nuevos criterios tiene un importante impacto en la población diagnosticada. Alrededor de un 50% de las personas con DM tipo 2 están sin diagnosticar⁽²⁷⁾ y cuando se realiza, la media de evolución es de 7 años⁽²⁸⁾. Esto es un importante problema de salud puesto que la hiperglucemia causa enfermedad microvascular y contribuye a la enfermedad macrovascular. Así, las personas con DM tipo 2 no diagnosticadas tienen un mayor riesgo para padecer enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica. Además, presentan un mayor riesgo de dislipemia, hipertensión arterial y obesidad⁽²⁹⁾.

IMPLICACIONES EN LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La aparición de DM se ha relacionado tanto con la GAA como con la IG⁽³⁰⁻³⁴⁾ y, en particular, con la presencia de ambas⁽³⁴⁾. Así, Edelstein et al.⁽³¹⁾ publicaron incidencias acumuladas de DM del 23% al 62% en 6 estudios prospectivos en personas con IG, con seguimiento de 2 a 27 años, en diferentes etnias. En población blanca, son destacables los resultados del estudio Hoorn⁽³⁴⁾ en 1.342 pacientes de 50-75 años de edad. La incidencia acumulada de DM en toda la población a los 6 años de seguimiento fue de 6,1%, 8,3%, y 9,9% según los criterios de OMS-1985, ADA-97 y OMS-1999, respectivamente. Sin embargo, para los que presentaban GAA e IG resultó ser del 64,5% comparado con el 4,5% de los que presentaban valores glucémicos normales. Las odds ratios para DM (criterios OMS-1999), ajustada para otras variables, fue de 10,0, 10,9, y 39,5 para aquellas personas que presentaban GAA, IG y ambas, respectivamente.

La incidencia acumulada de DM en personas con GAA es menos conocida que en población con IG. Se han comunicado incidencias en diferentes estudios del 38% a 6 años⁽³⁴⁾, 39% a 9 años⁽³³⁾ y 28,9% a 5 años (comparado con 24,4% en población con IG)⁽³⁵⁾. En un estudio italiano entre 1245 sujetos seguidos durante 11,5 años, los participantes con GAA y IG tenían una OR de 10,3 para desarrollar DM con respecto al control. La incidencia acumulada de DM en la población con IG fue mayor que en la de GAA (32,5% versus 9,1%)⁽³⁶⁾. La diferencia con otros estudios en los que el riesgo de DM es

similar en las personas con GAA e IG podría hallarse en relación con la edad de los participantes y la prevalencia de la enfermedad en la población objeto del estudio.

La diferencia de incidencia en las poblaciones estudiadas así como la escasa concordancia de los sujetos en uno y otro grupo indican que la GAA y la IG representan diferentes aspectos fisiopatológicos en la DM tipo 2. Mientras que la elevación de la glucemia en ayunas se debe a un incremento de la producción hepática de glucosa en un estado hiperinsulinémico, la IG se caracteriza por representar un estadio más avanzado caracterizado tanto por un trastorno de la sensibilidad como de la secreción de insulina^(37,38).

IMPLICACIONES DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS EN ESPAÑA

En España, diferentes grupos han evaluado el impacto de los nuevos criterios diagnósticos en la prevalencia de la DM y en su asociación a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Antes de los nuevos criterios de la ADA-97, en Lejona (Vizcaya) se describió una prevalencia del 6,4% de la que un 3,6% era desconocida; la prevalencia de IG fue de 10,4% y se detectó una clara asociación con factores de riesgo de enfermedad vascular⁽³⁹⁾. En Aragón, se describió una prevalencia de DM diagnosticada, no diagnosticada y de IG del 3,1, 3,0, y 7,2%, respectivamente; tanto la DM como la IG se asociaron a hipertensión arterial, dislipemia y obesidad⁽⁴⁰⁾.

En Asturias, se compararon los dos

criterios en una población de atención primaria entre 40-75 años. La prevalencia de diabetes fue del 10,5% aplicando criterios OMS-85 y del 8,7% utilizando los de ADA-97. Presentaban GAA el 5,5% de los cuales, un 34,7%, padecían DM según los criterios de la OMS-85. Ningún paciente normoglucémico por criterios ADA-97 fue diabético por los criterios de la OMS-85; sin embargo, tanto la ADA como la OMS clasificaron a los normoglucémicos en grupos diferentes⁽⁴¹⁾.

En Cataluña, es un estudio transversal, se evaluaron 580 sujetos. Los diagnósticos según criterios OMS-85 fueron: 50,2% normal, 27,1% IG y 22,7% DM. Según la de ADA-97: 61,2% GPA normal; 25,2% GAA; y 13,6% DM, descendiendo la prevalencia de DM un 9,1%. La superposición diagnóstica fue un 33,5% para la DM y un 19,3% para alteraciones intermedias (IG y GAA). El 50% de diabéticos con glucemia a las 2 h igual o superior a 200 mg/dl pero con glucemia basal inferior a 126 mg/dl no se hubiera identificado sin TTOG. Al cambiar el criterio de detección (basal por glucemia a las 2 h) se redujo el riesgo relacionado con factores clásicos como la edad y los antecedentes familiares⁽⁴²⁾.

En Canarias, de Pablos et al.⁽⁴³⁾ refieren una prevalencia del 15,9% con los criterios de ADA-97 versus 18,7% con los de OMS-1985. La prevalencia de GAA fue del 8,8% y la de IG del 17,1%. Así pues, la sensibilidad de la GPA para el diagnóstico de DM resultó menor que la de GP 2-h al igual que han mostrado otros estudios en población europea⁽⁴⁴⁾ y no europea⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Así mismo, ambos estados intermedios (GPA e IG) identifican poblaciones

bien diferentes y presentan un solapamiento realmente bajo^(43,46-48).

En Andalucía en una muestra de 1023 personas (de 18-65 años) de Pizarra (Málaga), se comunicó una prevalencia de DM de 14,7% (ADA-97), de GAA del 11,5% y de IG del 14,5%. La coexistencia de ambas, GAA e IG, fue sólo fue del 4,2%⁽⁴⁹⁾.

SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Como se ha comentado, los resultados son variables pero la sensibilidad de la glucemia a las 2-h del TTOG parece superior. Sin embargo, los criterios diagnósticos no deberían basarse sólo en la prevalencia de DM resultante de su aplicación, sino que más bien deberían hacerlo en su capacidad para predecir complicaciones específicas^(8,9,22) de la DM y otros eventos como la enfermedad cardiovascular⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

De especial interés resultan los estudios que comparan los 3 criterios (OMS-85, OMS-99 y ADA-97) en una misma población. Gabor et al lo realizan en una de alto riesgo (indios Pima) y encuentran una frecuencia de DM de 12,5% (ADA-97), 14,6% (OMS-85) y 15,3% OMS-99). La incidencia de DM se hallaba fuertemente asociada a GAA e IG con similar poder predictivo. La IG fue más frecuente que la GAA (15% vs. 5%) pero, a los 5 años, la incidencia de DM fue mayor en el grupo de GAA que en el de IG (37 vs. 24%)⁽⁵³⁾. En esta misma población, el mismo grupo encuentra que la frecuencia de retinopatía y nefropatía se hallaba directamente relacionada tanto con la GPA como con la GP 2-h a

niveles muy próximos a los establecidos como diagnósticos. La frecuencia de retinopatía fue de 4,7% en el grupo de GAA y de 20,9% en el de DM (ADA-97); 1,6% en el de IG y 19,7% en el de DM (OMS-1985) y 1,2% en el de IG y 19,2% en el de DM (OMS-1999). La mortalidad por enfermedad cardiovascular y renal fue mayor en personas con DM (GPA \geq 126 mg/dl ó GP 2-h \geq 200 mg/dl) que en aquellos con GAA o IG⁽⁵²⁾.

CONCLUSIÓN

La mayoría de las personas con DM cumplen los tres criterios (OMS-85, ADA-97 y OMS-99) simultáneamente. La prevalencia de categorías intermedias difiere, sin embargo, de unos criterios a otros. La GAA (ADA-97) define una proporción menor de personas con alto riesgo de desarrollar DM y, probablemente, enfermedad vascular, que la IG pero permite por su simplicidad y bajo coste hacerse más extensiva. Si se utilizase un nivel inferior del actual que define la GAA, el número de personas identificadas sería mayor, pero a expensas de una menor especificidad y valor predictivo. Cuando sea posible, la combinación de GPA y GP 2-h proporciona más información que sólo una de ellas. La realización de GPA resulta muy útil porque puede generalizarse su aplicación e identificar a muchas personas que podrían beneficiarse de una intervención.

Aún se requieren más estudios prospectivos que puedan confirmar la esperanza de que la aplicación de los nuevos criterios diagnósticos permitirá una disminución significativa de la

morbilidad y la mortalidad de la enfermedad y tendrá una influencia positiva en el nivel general de salud de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;**28**:1039-1057.
2. World Health Organization. *Second report of the WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus*. (Tech. Rep. Ser., n.º. 646). Ginebra, World Health Org., 1980.
3. World Health Organization. Diabetes Mellitus: *Report of a WHO Study Group*. (Tech. Rep. Ser., n.º. 727). Ginebra, World Health Org.; 1985.
4. World Health Organization. *Second report of prevention of Diabetes Mellitus*. (Tech. Rep. Ser., n.º. 884). Ginebra, World Health Org.; 1994.
5. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;**20**:1183-1197.
6. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Part 1: Report of a WHO Consultation: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva, World Health Org., 1999.
7. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;**16**:716-730.
8. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1C levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;**20**:785-791.
9. Mc Cance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobson LTH, Pettit DJ, Bennett PH. Comparison of test for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994;**308**:1323-1328.
10. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
11. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837-852.
12. Obkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-years study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;**28**:103-117.
13. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII. study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;**34**:877-890.
14. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. *Diabetes Med* 1998;**15**:539-553.
15. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;**20**:1859-1862.
16. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;**317**:371-375.
17. Wahl P, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ,

- Robbins JA. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *The Lancet* 1998;**352**:1.012-1.015.
18. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;**17**:111-123.
19. Beks PJ, Mackay AJC, de Neeling JND, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1995;**38**:86-96.
20. Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervöeden F, Thibault N, Eschwège E. Revision of diagnostic criteria for diabetes (Letter). *Lancet* 1996;**348**:1657-1658.
21. Mooy JM, Gootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;**39**:298-305.
22. Finch CF, Zimmet PA, Alberti KGMM. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med* 1990;**7**:603-610.
23. Knowler, WC. Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994;**17**:445-450.
24. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V, the Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels 1996. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycated hemoglobin levels. *JAMA* 1996;**276**:1246-1252.
25. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2001;**24** (Suppl. 1):S80-S82.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2001;**24** (Suppl. 1):S33-S43.
27. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987;**36**:523-534.
28. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;**16**:642-652.
29. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;**18**:258-268.
30. Motala AA, Omar MA, Gouws E. High risk of progression to NIDDM in South-African Indians with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1993;**42**:556-563.
31. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;**46**:701-710.
32. Chou P, Li CL, Wu GS, Tsai ST. Progression to type 2 diabetes among high-risk groups in Kin-Chen, Kinmen: exploring the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:1183-1187.
33. Dinneen SF, Maldonado D III, Leibson CL, et al. Effects of changing diagnostic criteria on the risk of developing diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:1408-1413.
34. de Vegt F, Dekker J, Jager A, et al. Relation of Impaired Fasting and Postload Glucose With Incident Type 2 Diabetes in a Dutch Population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;**285**:2109-2113.
35. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care* 1999;**22**:399-402.
36. Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellese AA, Riccardi G. Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose: a prospective analysis. *Diabetes Care* 1999;**22**:1490-1493
37. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;**131**:281-303.
38. Alberti KG. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1996;**13**:927-937.
39. Bayo J, Sola C, Garcia F, Latorre PM, Vazquez JA: The prevalence of non insulin dependent diabetes mellitus in Lejona (Vizcaya, Spain). *Med Clin (Barc)* 1993;**101**:609-612.
40. Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sanchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;**20**:534-536.
41. Pulgar Suárez M, Gómez Guedes P, Aguado Díaz M, et al. Validez de los nuevos criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 2. Impacto de su aplicación en un área de salud. *Aten Primaria* 2001;**27**:111-115 .
42. Costa B, Martín F, Donado A, et al. Undiagnosed diabetes and impaired glucose metabolism on high risk Spanish population. The IGT study. *Med Clin (Barc)* 2000;**114**:601-608.
43. de Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in a Canarian Caucasian population -comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guía Study. *Diabet Med* 2001;**18**:235-241.
44. The DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999;**42**:647-654.
45. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. *Diabetes Care* 1998;**21**:518-524.
46. Gómez-Pérez FJ, Aguilar-Salinas CA, Lopez-Alvarenga JC, Perez-Jauregui J, Guillen-Pineda LE, Rull JA. Lack of agreement between

- the WHO category of impaired glucose tolerance and the ADA category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1998;**21**:1886-1888.
47. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Franco LJ, Iunes M. Comparison of glucose tolerance categories according to WHO and ADA diagnostic criteria in a population-based study in Brazil. *Diabetes Care* 1998;**21**:1889-1892.
48. Deepa R, Shanthi Rani S, Premalatha G, Mohan V. Comparison of ADA 1997 and WHO 1985 criteria for diabetes in south Indians—the Chennai Urban Population Study. *American Diabetes Association. Diabet Med* 2000;**17**:872-874.
49. Esteva I, Ruiz de Adana MS, Aguilar M, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y de anticuerpos ICA, GADA, IA2, e IAA en la población general del sureste español. Estudio Pizarra. *Av Diabetol* 2000;**16**:12.
50. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;**354**:617-621.
51. Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;**354**:622-625.
52. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose concentrations and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 ADA and 1999 WHO diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;**23**:1113-1118.
53. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1108-1112.