

# Estimación del riesgo de prediabetes en pacientes asintomáticos de diabetes tipo 2 con un modelo de regresión logística de ocho factores de riesgo cardiovascular

Reina-Fernández, JM

## Resumen

**Objetivo:** Encontrar en pacientes asintomáticos de diabetes tipo 2 un modelo de regresión logística que describa la relación entre hemoglobina glicada A1C=5,7-6,4% y variables independientes de riesgo cardiovascular.

**Metodología:** Estudio de cohorte retrospectivo. En el análisis se emplearon unidades internacionales para los factores, y en la prueba de la razón de verosimilitud de cada factor se exigió un valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Se encontró un modelo de regresión logística que describe la relación entre A1C=5,7-6,4% y 8 variables independientes con un porcentaje de desviación explicado por el modelo del 99,9545% y un valor de  $p = 0,0000$ . **Conclusión:** Aplicar en clínica el modelo encontrado supone poder detectar el estado de prediabetes, factor de riesgo de diabetes tipo 2, en pacientes asintomáticos

## Introducción

El término enfermedad cardiovascular (ECV) puede referirse a una serie de patologías que pueden afectar al corazón y a los vasos sanguíneos, incluidos los del propio corazón y los del cerebro. Dado que existen muchas causas que pueden producir enfermedad cardiovascular suelen clasificarse en macrovasculares y microvasculares en función de si la afectación se produce en grandes vasos o en pequeños vasos cuando se presentan [1].

Dentro de las patologías macrovasculares destacan siete: arteriopatía o vasculopatía periférica, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica coronaria o infarto agudo de miocardio (IAM), arritmias, valvulopatías e hipertensión arterial (HTA), siendo las más graves el IAM y el ACV.

Entre las que producen afectación microvascular tradicionalmente se han considerado tres [2]: retinopatía, nefropatía y neuropatía aunque actualmente se está proponiendo un cuarto tipo, las enfermedades neurodegenerativas. Casi en su totalidad, las cuatro son derivadas directamente de la hiperglucemia, aun siendo esta leve y breve, resaltando que la nefropatía puede desarrollarse por causa de la HTA sin presencia de diabetes.

El riesgo cardiovascular (RCV) se puede definir como la probabilidad que tiene una persona de desarrollar una ECV grave, bien sea un IAM o un ACV, en un plazo de tiempo que suele estimarse en cinco años y ello depende de los llamados factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que pueden ser no modificables y modificables. Los modificables son los de mayor interés, pues se puede actuar sobre ellos de forma preventiva y, además, su nivel puede ser calculado normalmente mediante pruebas de laboratorio y medidas sencillas antropométricas; entre estos se encuentran principalmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la HTA, la dislipemia aterogénica y el sobrepeso/obesidad. Cada uno de ellos, a su vez, tiene sus propios factores de riesgo y entre ellos se producen interdependencias metabólicas que incrementan el RCV; por ejemplo (figura 1), la DM2 es un factor de riesgo de HTA, y la HTA, sobrepeso y dislipemia lo son de DM2, lo que indica la interconexión del metabolismo.

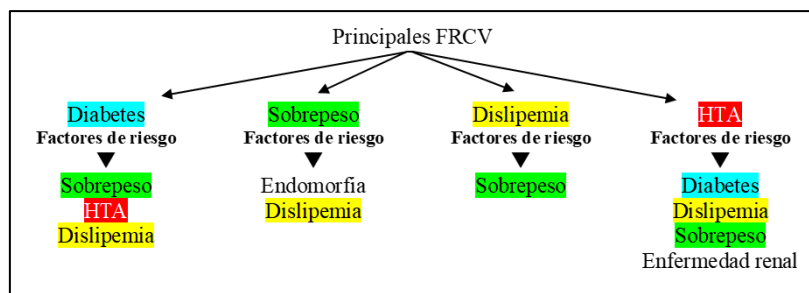


Figura 1. Principales factores de riesgo cardiovascular con sus factores de riesgo individuales

La aparición de la DM2 tiene un comportamiento silencioso en sus inicios y pasa antes por un estadio preliminar de prediabetes (preDM) de todos conocidos [3], siendo, de los FRCV modificables, la patología que tiene bien delimitadas analíticamente sus tres periodos mediante una prueba de laboratorio diagnóstica y asequible como es la hemoglobina glicada A1c (A1C): <5.4%= metabolismo glucídico no alterado; 5.7 – 6.4%= preDM y >6.4= DM [2], por lo que debe ser monitoreada como prueba de cribado de RCV en asintomáticos y no la glucemia basal, como es lo habitual en los programas de RCV que está implantados en los centros de salud.

Al ser la hiperglucemia, además, un factor de riesgo de otros FRCV interesa conocer qué variables independientes relacionadas con esos otros FRCV podrían estar implicadas en la aparición silenciosa de preDM a fin de establecer un modelo de predicción precoz que anticipe, incluso, la probabilidad de que se produzca una preDM antes de que esta se confirme.

#### **Identificación de factores independientes para el modelo**

Aunque la Organización Mundial de la Salud define la diabetes como “Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas, acompañados de anomalías en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos” [4], se ha preferido aplicar una definición personal, consensuada con muchos médicos de Atención Primaria dedicados a la investigación de dicha patología y que conduce mejor hacia la búsqueda de esos factores independientes para el modelo, y que define la diabetes como: *“Polipatología crónica de fondo vascular y de inicio inflamatorio, resultado de la conjunción de diversas alteraciones bioquímicas celulares causadas por la acción prolongada de factores de crecimiento y*

*citocinas que activan varias rutas que promueven la resistencia insulínica, surgidas durante el proceso de señalización celular promovido por el organismo para reconducir su homeostasis ante la falta de glucosa en las células, y cuyo efecto más significativo es la hiperglucemia sostenida, la cual termina instaurando o potenciando enfermedades cardio-cerebrovasculares graves”.*

Utilizando este concepto de diabetes, se han probado más de veinte tipos de pruebas analíticas y cocientes de riesgo provenientes de datos publicados por organizaciones científicas que pudieran ser útiles para construir el modelo buscado basadas en las variables relacionadas con RCV, sobrepeso y marcadores hepáticos e inflamatorios siguientes:

##### 1. Homocisteína (Hcy)

El primer trabajo sobre la relación de Hcy con enfermedad cardiovascular fue debido a McCully [5] al observar un aumento de eventos tromboembólicos, incluidos el infarto del miocardio y el ictus, en pacientes con homocistinuria, en los que años antes se había descrito un déficit hereditario de cistationina  $\beta$  sintetasa. Actualmente se sabe que existe hiperhomocisteinemia no debida a alteración genética en mucho mayor porcentaje que la de origen genético y se sigue considerando un factor de RCV independiente, encontrándose valores elevados en más del 20% de los pacientes con enfermedad aterosclerótica, incluida la vasculopatía periférica y la enfermedad vascular pulmonar [6].

##### 2. Colinesterasa

Se trata de un grupo de enzimas producidas por el hígado que juegan un papel fundamental en la transmisión nerviosa y en la función hepática representadas resumidamente por el término único colinesterasa (ChE). Es un indicador clásico de la función hepática aunque existen estudios que también demuestran que el nivel de ChE sérica es un biomarcador diagnóstico importante en pacientes con sospecha de tener ECV estable [7].

Igualmente se ha demostrado su relación con ECV al comprobarse disminución de RCV en

personas con demencia empleando inhibidores de la ChE. [8].

### 3. Aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT)

Tras el primer informe, en 1954, del aumento de la actividad de AST en pacientes con IAM [9], la medición de AST sérica se utilizó de forma rutinaria para el diagnóstico de esta enfermedad, aunque la amplia distribución de la enzima, particularmente en el hígado y el músculo esquelético además del corazón, y el aumento relativamente tardío de la actividad sérica después de la oclusión coronaria fueron desventajas de esta prueba con respecto al diagnóstico de IAM, aunque una elevación de AST que no se presenta en el contexto de una enfermedad hepática inflamatoria puede significar un mayor riesgo cardiovascular relacionado con la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA).[10].

### 4. Sobrepeso: índice Talla/Cintura (Talla/Cint)

Es conocido que la obesidad central es un marcador de RCV y la estimación del IMC ha sido hasta hace unos años el índice de obesidad utilizado para valorar dicho riesgo. Sin embargo se ha constatado que no es buen índice para dicho fin por varias razones, destacando la principal que es que no diferencia entre masa muscular y grasa. Las insuficiencias del IMC unidas a la correlación positiva entre la circunferencia de la cintura y el RCV, han conducido a la creación del Índice Cintura/ Talla, o Talla/ Cintura con medidas en centímetros, como excelente indicador de la obesidad abdominal, tan relacionada con DM2 y con RCV [11].

En un estudio de Bener et al., se ha reconocido la superioridad del índice Talla/ Cintura sobre el IMC en el reconocimiento de la DM2 y el RCV: “los triglicéridos séricos se asociaron con el peso corporal y los sujetos con un peso y cintura excesivos exhibieron las cifras séricas mayores de triglicéridos” [12].

### 5. Monocitos

Juegan un papel importante en la inflamación y el desarrollo de DM y en su fase de preDM. En el contexto de la preDM, se ha demostrado que los monocitos y macrófagos están involucrados en la activación de citoquinas y en la aterosclerosis, enfermedad que puede ser acelerada por la diabetes siendo conocido su papel en el RCV [13][14].

### 6. Calcio (Ca)

La resistencia y la secreción de insulina dependen de la homeostasis del Ca. Estudios transversales han asociado sus niveles elevados en suero con marcadores de alteración del metabolismo de la glucosa, estando implicado en la translocación de los transportadores de glucosa GLUT4 sensibles a la insulina del músculo esquelético, el corazón y el tejido adiposo, a la superficie celular para la entrada de glucosa [15].

Además de este rol decisivo, el Ca puede depositarse en las arterias, lo que se conoce como score de calcio coronario, que es medible mediante tomografía computarizada (TC) cardíaca y puede indicar la presencia de placas de aterosclerosis, lo cual se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares [16].

### **Materiales, Sujetos y Métodos**

Se ha utilizado una base de datos personal de pacientes españoles adscritos a un cupo médico de un servicio de atención primaria, asintomáticos de DM2 y seleccionados mediante el cribado selectivo de DM recomendado por la American Diabetes Association [3], cuyas características se describen la figura 2.

Se ha trabajado para identificar un modelo de regresión logística que prediga en dichos pacientes la probabilidad de presentar una A1C diagnóstica de preDM (A1C= 5,7–6,4%), utilizando el programa estadístico Statgraphics Centurion XVI®.

**BASE DE DATOS DR. JUAN M. REINA**

**Pacientes:**  
De atención primaria adscritos al Centro Salud Trinidad-"Jesús Cautivo". Málaga (ESP), cupo del Dr. Luque Martín.

**Criterios de inclusión:**

- Criterios de cribado de DM de la American Diabetes Association.

**Cribado selectivo:**

- Pacientes de la base datos del centro con resultados de análisis de sangre que presenten Glucemia <126 mg/dL y A1C <7,0%

**Selección de pacientes:**

- Llamada telefónica personal y obtención de consentimiento.
- Ficha multiparamétrica con datos personales y sociales necesarios mínimos, datos antropométricos y 2º análisis completo:
  - Hemograma completo+Coagulación.
  - Bioquímica completa+Hcy+TSH.
  - POTG con 50 g de glucosa.
  - General de orina+Microalbúmina.

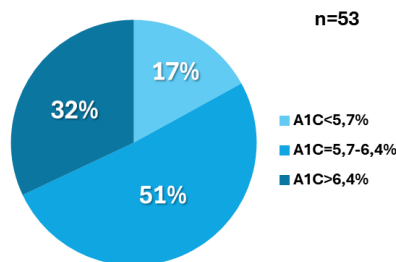
**Total de pacientes iniciales: 104**

- Salen de la base de datos durante los preparativos 51 personas:
  - 6H y 8M por presentar diagnóstico de DM.
  - 1M por fallecimiento.
  - 1H por IAM.
  - 2M por encontrarse impedidas.
  - 8H y 20M por no tolerar la carga de glucosa.
  - 1H y 4M por no obtenerse resultados de Hcy o de A1C.

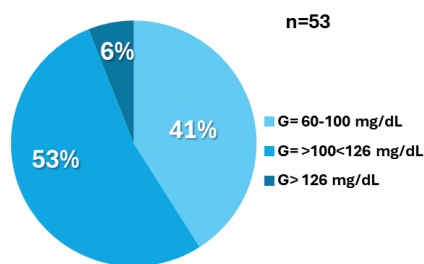
**Total de pacientes finalmente incluidos: 53**

- M=35 (66,04%)
- H=18 (33,93%)

**Pacientes según resultado de A1C**



**Pacientes según resultado de G**



**Figura 2.** Características principales de la base de datos empleada

## Resultados

### Regresión Logística - A1C= 5,7-6,4%

Variable dependiente: A1C 5,7-6,4

Factores: 1/ Hcy, ChE, Talla/ Cint, AST, G, MONO, Ca y Hb

#### Modelo Estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud)

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
CONSTANTE	-911,381	517,25	
1/ Hcy	-2190,12	656,983	0,0
ChE	0,028576	0,0113117	1,02899
Talla/ Cint	100,651	63,961	5,15344E43
AST	18,4933	5,33672	1,0753E8
G	-3,43108	1,20355	0,032352
MONO	20,8661	8,46184	1,15358E9
Ca	94,0094	65,3133	6,72617E40
Hb	-30,9878	14,9659	3,48457E-14

#### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	29,2349	1	0,0000
ChE	26,4605	1	0,0000
Talla/ Cint	17,6541	1	0,0000
AST	38,462	1	0,0000
G	31,7791	1	0,0000
Ca	19,9756	1	0,0000
MONO	19,4913	1	0,0000
Hb	13,9744	1	0,0002

#### Análisis de Desviación

Fuente	Desviación	Gl	Valor-P
Modelo	56,2012	8	0,0000
Residuo	0,0255861	32	1,0000
Total (corr.)	56,2268	40	

Porcentaje de desviación explicado por el modelo = 99,9545%

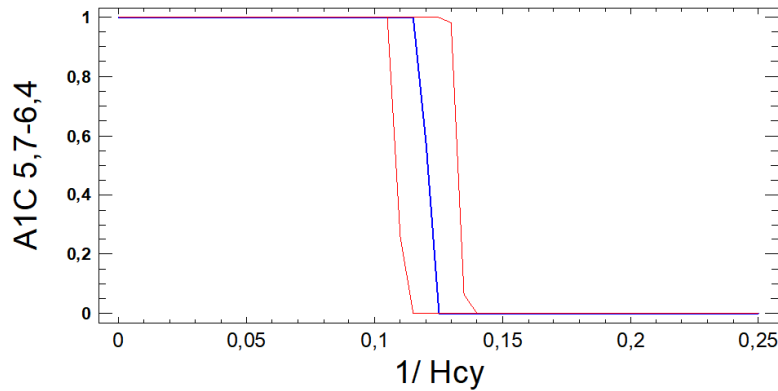
#### Informe del Asesor Estadístico del Statgraphics (StatAdvisor)

La salida muestra los resultados de ajustar un modelo de regresión logística para describir la relación entre A1C= 5,7-6,4 y 8 variables independientes. La ecuación del modelo ajustado es  $A1C\ 5,7-6,4 = \exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$ , en donde

$$\eta = -911,381 - 2190,12 \cdot 1/ Hcy + 0,028576 \cdot ChE + 100,651 \cdot Talla/ Cint + 18,4933 \cdot AST - 3,43108 \cdot G + 20,8661 \cdot MONO + 94,0094 \cdot Ca - 30,9878 \cdot Hb$$

## Gráfica del Modelo Ajustado

con intervalos de confianza del 95,0%



ChE=14322,4  
Talla/ Cint=1,60703  
AST=21,5366  
G=106,732  
MONO=5,31707  
Ca=9,44878  
Hb=13,8024

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	27,295	1	0,0000
ChE	26,2669	1	0,0000
Talla/ Cint	16,4207	1	0,0001
AST	37,8327	1	0,0000
G	31,1985	1	0,0000
MONO	19,0291	1	0,0000
Ca	19,4091	1	0,0000
Hb	0,034497	1	0,8527
HDL-C	0,020223	1	0,8869

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/Hcy	29,1521	1	0,0000
ChE	25,263	1	0,0000
Talla/ Cint	17,4314	1	0,0000
AST	38,193	1	0,0000
G	30,2523	1	0,0000
Ca	19,949	1	0,0000
MONO	19,3925	1	0,0000
Hb	13,9302	1	0,0002
LDL-C	0,00896595	1	0,9246

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	29,0458	1	0,0000
ChE	25,6166	1	0,0000
Talla/ Cint	15,7295	1	0,0001
AST	36,8319	1	0,0000
G	30,7472	1	0,0000
Ca	19,9708	1	0,0000
MONO	19,2686	1	0,0000
Hb	12,8795	1	0,0003
T	0,0131246	1	0,9088

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	28,6496	1	0,0000
ChE	25,6267	1	0,0000
Talla/ Cint	16,0866	1	0,0001
AST	37,2357	1	0,0000
G	31,7921	1	0,0000
Ca	19,9173	1	0,0000
MONO	19,2106	1	0,0000
Hb	12,4336	1	0,0004
T/HDL-C	0,0129985	1	0,9092

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	28,9079	1	0,0000
ChE	26,0195	1	0,0000
Talla/ Cint	15,1584	1	0,0001
AST	36,6928	1	0,0000
G	31,4538	1	0,0000
Ca	19,8576	1	0,0000
MONO	18,0534	1	0,0000
Hb	12,9091	1	0,0003
LDL-C/ HDL-C	0,0196082	1	0,8886

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	29,0254	1	0,0000
ChE	25,1281	1	0,0000
Talla/ Cint	17,2825	1	0,0000
AST	37,9877	1	0,0000
G	31,4757	1	0,0000
Ca	19,9717	1	0,0000
MONO	19,4238	1	0,0000
Hb	13,9384	1	0,0002
C	0,00505866	1	0,9433

### Pruebas de Razón de Verosimilitud

Factor	Chi-Cuadrada	Gl	Valor-P
1/ Hcy	28,8666	1	0,0000
ChE	25,8128	1	0,0000
Talla/ Cint	13,7031	1	0,0002
AST	38,2631	1	0,0000
G	31,5747	1	0,0000
Ca	19,3214	1	0,0000
MONO	18,9408	1	0,0000
Hb	11,4783	1	0,0007
FLI	0,0190589	1	0,8902

**Tabla 1.** Pruebas de razón de verosimilitud del modelo empleando factores relacionados con dislipemia.

## Conclusiones

Se ha encontrado un modelo de regresión logística que relaciona la variable dependiente A1C= 5,7-6,4% con ocho variables independientes de riesgo cardiovascular: homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ ), colinesterasa (U/L), cociente talla/cintura, transaminasa AST (U/L), glucosa basal (mg/dL), calcio (mg/dL), monocitos (%), y hemoglobina (g/dL).

Cuando se introducen en el modelo distintos factores relacionados con la dislipemia (Tabla 1), no se encuentra correlación de ellos con la variable dependiente sugiriendo que la dislipemia quizás no intervenga, o no influya decisivamente, en las primeras etapas de la diabetes 2 ya que el porcentaje de desviación explicado por los diferentes modelos no supera el 75%.

## Bibliografía

1. Newby DE, Grubb NR. Cardiology. In: Ralston SH, Perman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, eds. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2018:chap 16.
2. Guzman Cayado, M. Algunas consideraciones para desarrollar investigaciones en diabetes. Rev Cubana Invest Biomed 2001; 20(4):296-301.
3. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2025. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care 2025;48(Supplement\_1):S14–S26. <https://doi.org/10.2337/dc25-S001>.
4. World Health Organization Centro de prensa. Enero de 2015. «Diabetes».
5. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56: 111-128.
6. Guillermo Murillo-Godínez. Homocisteína, otro factor de riesgo cardiovascular. Med Int Méx 2022; 38 (4): 903-913. <https://doi.org/10.24245/mim.v38i4.6779>.
7. Mito T, Takemoto M, Antoku Y, Tanaka A, Matsuo A, Hida S, Yoshitake K, Kosuga KI, Miura SI. Influence of Serum Cholinesterase Levels on Patients Suspected of Having Stable Coronary Artery Disease. Intern Med. 2021 Apr 15;60(8):1145-1150. doi: [10.2169/internalmedicine.5719-20](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5719-20).
8. Isik, A. T., Soysal, P., Stubbs, B., Solmi, M., Basso, C., Maggi, S., Schofield, P., Veronese, N., & Mueller, C. (2018). Cardiovascular Outcomes of Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. Journal of the American Geriatrics Society, 66(9), 1805–1811. <https://doi.org/10.1111/jgs.15415>.
9. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Actividad sérica de la transaminasa glutámico-oxalacética en el infarto agudo de miocardio transmural humano. Science 1954;120:497-9.
10. Ndrepepa, G. (2020). Aspartate aminotransferase and cardiovascular disease—a narrative review. Journal Of Laboratory And Precision Medicine, 6. doi:[10.21037/jlpm-20-93](https://doi.org/10.21037/jlpm-20-93).
11. Wakabayashi I. (2013). Necessity of both waist circumference and waist-to-height ratio for better evaluation of central obesity. Metabolic syndrome and related disorders, 11(3), 189–194. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0131>.
12. Bener A, Yousafzai MT, Darwish S, Al-Hamaq AO, Nasralla EA, Abdul-Ghani M. Obesity index that better predict metabolic syndrome: body mass index, waist circumference, waist hip ratio, or waist height ratio. J Obes. 2013;2013:269038. doi: [10.1155/2013/269038](https://doi.org/10.1155/2013/269038).
13. Kanter JE, Hsu CC, Bornfeldt KE. Monocytes and Macrophages as Protagonists in Vascular Complications of Diabetes. Front Cardiovasc Med. 2020 Feb 14;7:10. doi: [10.3389/fcvm.2020.00010](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00010).
14. Vera Grossmann, Volker H. Schmitt, Tanja Zeller, Marina Panova-Noeva, Andreas Schulz, Dagmar Laubert-Reh, Claus Juenger, Renate B. Schnabel, Tobias G.J. Abt, Rafael Laskowski, Jörg Wiltink, Eberhard Schulz, Stefan Blankenberg, Karl J. Lackner, Thomas Münzel, Philipp S. Wild; Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 1 July 2015; 38 (7): 1356–1364. <https://doi.org/10.2337/dc14-3008>.
15. Hashim ZR, Qasim QA, ALabboud MH. The Association of Serum Calcium and Vitamin D with Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction among People with Type 2 Diabetes. Arch Razi Inst. 2022 Oct 31;77(5):1593-1600. doi: [10.22092/ARI.2022.357641.2081](https://doi.org/10.22092/ARI.2022.357641.2081)
16. Nerea Becerra-Tomás , Ramón Estruch , Mònica Bulló , Rosa Casas , Andrés Díaz-López , Josep Basora , Montserrat Fitó , Lluís Serra-Majem , Jordi Salas-Salvadó; Increased Serum Calcium Levels and Risk of Type 2 Diabetes in Individuals at High Cardiovascular Risk. Diabetes Care 2014;37(11):3084–3091. <https://doi.org/10.2337/dc14-0898>.