

Habilidades prácticas en el manejo de la prediabetes

Rosario Serrano Martín

Médico de familia. Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un importante problema de salud pública, tanto por su alta prevalencia —un 10 % de la población europea menor de 60 años y del 10 al 20 % en población mayor— como por su impacto en la morbimortalidad de los pacientes. Sin embargo, el diagnóstico de diabetes mellitus (DM) suele realizarse entre 4 a 7 años después del comienzo de la enfermedad y entre un 10 y un 20 % de las personas diabéticas han desarrollado complicaciones cardiovasculares en el momento del diagnóstico.

Según el estudio Di@bet.es (prevalencia de diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en España), la prevalencia de DM en España se ha estimado en el 13,8 % en la población mayor de 18 años, y alrededor del 15 % de la población pertenece a uno de los dos grupos conocidos como estados prediabéticos. Los sujetos con prediabetes (PD) son aquellos que tienen concentraciones de glucosa en sangre mayores de lo normal, pero no alcanzan las cifras que corresponderían al diagnóstico de DM. Entre un 5 y un 10 % de las personas con PD desarrollarán DM cada año, y el 70 % desarrollarán DM a lo largo de su vida. Como la progresión desde la normalidad a la DM2 puede tardar varios años, es preciso identificar estados prediabéticos. Por otro lado, la PD también se asocia a un mayor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares mayores. De ahí la importancia de identificar a los individuos con mayor probabilidad de presentar alguna alteración en el metabolismo de la glucosa.

En el presente artículo se revisarán aspectos relacionados con esta entidad, como son los criterios diagnósticos, la fisiopatología, su relación con las complicaciones micro y macrovasculares y las estrategias terapéuticas.

¿QUÉ SIGNIFICA TENER PREDIABETES?

En primer lugar, es preciso aclarar que el término «prediabetes» no ha sido aceptado de manera universal por las diferen-

tes organizaciones y sociedades científicas dedicadas al estudio de la DM. Este término, en sus orígenes, se utilizó para referirse a aquellas mujeres con historia de DM gestacional y para los individuos con antecedentes familiares de DM2. Sin embargo, en 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) descartó este término para evitar alarmar innecesariamente a los individuos que, aunque presentaban cifras de glucemia en el límite, no cumplían con los criterios diagnósticos de DM2. Será en el año 2005 cuando la American Diabetes Association (ADA) lo recupera para incluir en este los conceptos de «glucosa basal alterada» (GBA) e «intolerancia a la glucosa» (ITG). Tres años después, la OMS (2008) nuevamente rechaza el término y recomienda hablar de «hiperglucemia intermedia» (HGI). La ADA continuó utilizando el término de PD para definir a un grupo de sujetos con valores de glucemia intermedios clasificados como GBA o ITG, o a aquellos con valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) entre 5,7 y 6,4 %.

Entre las razones que se aluden para rechazar el término PD son el carácter equívoco del mismo, pues hace referencia solo a valores de glucemia intermedios y no incluye otros estados que pueden conducir a la DM2, como la historia familiar, el síndrome metabólico (SM), los antecedentes de DM gestacional, etc. Por otra parte, incluye a individuos que, aunque cumplan los criterios, nunca llegarán a desarrollar una DM2, por lo que en estos casos dicho término es erróneo. Debido a esto, la OMS promociona el término de HGI. Así pues, el término PD, al que recientemente la ADA añadió los nuevos criterios diagnósticos proporcionados por la HbA1c, sería sinónimo a HGI, término preferido por la OMS.

CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de PD, entendido como un estado de HGI, incluye las siguientes categorías:

- 1) **Intolerancia a la glucosa.** Para su diagnóstico, se precisa la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG). Esta prueba debe realizarse según lo

descrito por la OMS, utilizando el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en 300 ml de agua e ingiriéndolo en menos de 5 minutos. Los detractores para la utilización de dicha prueba alegan su baja reproducibilidad, la alta variabilidad intraindividual y el ser poco utilizada en condiciones de práctica habitual.

Los criterios diagnósticos son una glucemia basal (GB) inferior a 100 mg/dl, con una glucemia a las 2 horas tras una SOG de entre 140-199 mg/dl.

- En el estudio Di@bet.es¹, un 28,6 % de la población del estudio presentaba alguna alteración relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono, siendo la ITG de un **9,2 %**.
 - Con relación a su distribución poblacional, es más habitual en mujeres y su prevalencia se incrementa a medida que aumenta la edad, por lo que es más frecuente en personas de edad avanzada
 - En el estudio Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE), la prevalencia pasó de ser un 2,9 % en el grupo de varones de 30-39 años a un 15,1 % a los 70-79 años.
 - Según la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), la prevalencia en EE. UU. fue del 13,8 % (mayores 20 años), aumentando con la edad.
 - Los mecanismos fisiopatológicos que se consideran implicados en dicha alteración son: una resistencia insulínica a nivel muscular, acompañada de un déficit de secreción durante la fase precoz y tardía. También se han implicado mecanismos fisiopatológicos en relación con la liberación de los péptidos intestinales tras la ingesta, de manera que los pacientes con ITG tienen una respuesta reducida del GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*), mientras que los que presentan GBA tienen un aumento en la secreción del GLP-1 (*glucagon like peptide-1*). Ello podría explicar, al menos en parte, el mayor déficit en la secreción de insulina que muestran los individuos con ITG.
- 2) Glucemia basal alterada.** La ADA (1997) y la OMS (1999) establecen como criterios diagnósticos valores de glucemia plasmática en ayunas de entre 110-125 mg/dl. En 2003, la ADA rebaja el umbral a 100-125 mg/dl y justifica el cambio al existir con estos valores un riesgo aumentado de conversión a DM2 y porque así se igualarían las prevalencias de ambos estados PD (ITG y GBA), evitando la necesidad de SOG. Sin embargo, la realidad fue distinta y la prevalencia en EE. UU. para esta categoría pasó del 6,9 % (mayores de 20 años) con la primera definición

al 25,7 % con la segunda, más del doble que la ITG. La crítica que surgió con el cambio de límites fue el incremento en la medicalización de la sociedad, cuando el riesgo de conversión a DM2 del intervalo 100-110 mg/dl es extremadamente pequeño, en comparación con el de 110-125 mg/dl.

- En el estudio Di@bet.es, la prevalencia de GBA según criterios de la OMS 1999 fue del **3,44 %** (2,9-4,0 %).
 - Con relación a su distribución poblacional, es más frecuente en varones y en personas jóvenes, estabilizándose su prevalencia a medida que aumenta la edad de los pacientes.
 - La GBA se caracteriza por un déficit en la fase de secreción precoz de insulina y por un aumento de la resistencia hepática a la acción de esta hormona, lo que se traduce en un incremento de la neoglucoogénesis hepática. Al realizar en estos pacientes una SOG, se observa cómo ya desde el inicio se encuentran elevados los valores de glucemia y cómo permanecen elevados a los 30 y 60 minutos, con niveles superiores a los de los individuos con ITG y a los de aquellos con tolerancia normal a la glucosa (TNG). Sin embargo, a los 120 minutos, la glucemia se reduce hasta valores prácticamente normales. En cuanto a los niveles de insulina durante en estos mismos sujetos, se observa que existe inicialmente una respuesta reducida, con unos niveles inferiores a los de los individuos con ITG o TNG, aunque a partir de los 60 minutos esta secreción es similar a la de los sujetos con TNG.
- 3) HbA1c del 5,7-6,4 %.** En el año 2009, un comité de expertos organizado por la ADA, la International Diabetes Federation (IDF) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) incluyó la HbA1c en el diagnóstico de la DM2, fijando el 6,5 % como el límite diagnóstico. En enero del 2011, la OMS ratifica su incorporación como criterio diagnóstico con los mismos niveles.
- Entre las ventajas de la determinación de la HbA1c se encuentran: tener una variabilidad intraindividual baja, poca inestabilidad preanalítica y no precisar de ayuno previo. Además, su resultado refleja un promedio de exposición glucémica y, probablemente con mejor precisión, las complicaciones a largo plazo.
 - Entre las desventajas, se observa que es más cara y que no es universalmente tan accesible como la glucosa plasmática. Su correlación con la GB o la glucosa en plasma a las 2 horas es baja en los individuos sin una DM conocida. Además, se ve afectada por la raza, la edad y otros factores. La baja

concordancia entre los individuos clasificados según criterios diagnósticos basados en la HbA1c y los basados en la glucosa se produce probablemente porque estas pruebas identifican aspectos diferentes de la homeostasia de la glucosa.

- En cuanto a la categoría de PD, el comité de expertos de la ADA/IDF/EASD especuló con el rango de entre 6-6,5 %, aunque finalmente se propuso el rango de entre 5,7-6,4 %, en correspondencia con los datos epidemiológicos provenientes del NHANES estadounidense. Sin embargo, la OMS advirtió que la HbA1c no servía para identificar la PD, pues no existían suficientes evidencias. Un informe de un grupo de expertos del Reino Unido recomienda el uso de valores de HbA1c entre 42 y 47 mmol/mol (6,0-6,4 %) para indicar que una persona está en alto riesgo de DM2. Sin embargo, el mismo grupo también reconoció que existe un continuo de riesgo a través de una serie de niveles de HbA1c «subdiabéticos» y que las personas con una HbA1c por debajo de 42 mmol/mol (6,0 %) también pueden estar en riesgo (John et al., 2012).
- La prevalencia de PD incorporando el criterio de HbA1c varía según los estudios. En el estudio TOPICS 3², se analizaron un total de 6241 sujetos aparentemente sanos y que acudían a revisiones médicas anuales, realizadas entre 1997 y 2003 en el Toramon Hospital Health Management Center de Tokio. Los participantes con PD (n = 2092) se distribuyeron de acuerdo con los criterios diagnósticos reflejados en la figura 1. El nuevo criterio

diagnóstico de PD basado en el valor de HbA1c identificó a un menor número de participantes (19,7 %) en riesgo de desarrollar DM que con el criterio de GB. El grado de coexistencia de los dos criterios fue bajo: solo un 19,6 % de los pacientes prediabéticos diagnosticados por HbA1c tenían también valores de GBA.

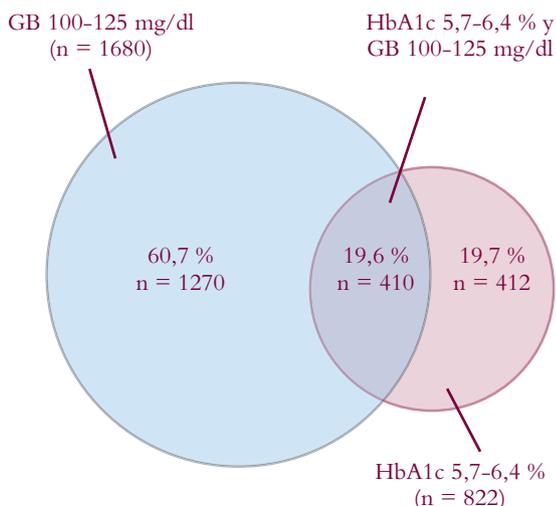
En el estudio PREDAPS³, donde se analizaron 1182 prediabéticos reclutados por 125 médicos de Atención Primaria en su práctica habitual, los hallazgos han sido diferentes. Llama la atención el elevado porcentaje de sujetos con ambas alteraciones, ya que la mayor parte de los sujetos con PD 52 % presentan ambas alteraciones (figura 2).

En conclusión y en relación con los criterios diagnósticos y los umbrales utilizados, cada categoría diagnóstica identificará como prediabéticas a personas diferentes. La comparación del rendimiento diagnóstico de estas pruebas entre sí probablemente es menos importante que los umbrales diagnósticos establecidos, en función de su capacidad predictiva para las complicaciones o la evolución clínica.

PERFIL DEL PACIENTE CON PD. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS

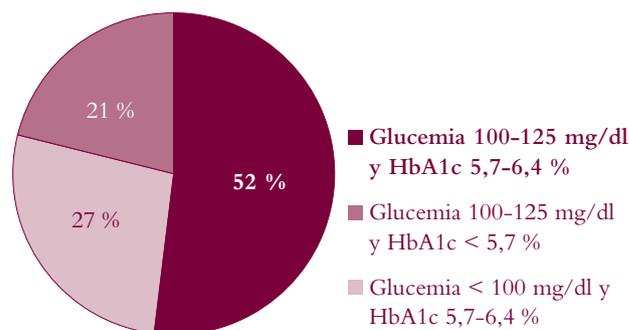
Algunos autores adjudican a los estados prediabéticos los mismos factores de riesgo que se han identificado en los estudios a los pacientes diabéticos. Se ha sugerido que algunos factores de riesgo relacionados con la conducta y otros componentes del SM también estarían implicados en la progresión del estado prediabético a la DM. Una prueba de ello es que entre el 40 y el 75 % de los pacientes con PD cumplen criterios de SM⁴.

Figura 1. Distribución porcentual de los sujetos prediabéticos según la categoría. Estudio TOPICS 3



GB: glucemia basal; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Figura 2. Distribución porcentual de los sujetos prediabéticos según la categoría. Estudio PREDAPS



HbA1c: hemoglobina glucosilada.

Hipertensión arterial

Diversos estudios han puesto de manifiesto una mayor frecuencia de hipertensión arterial (HTA) en sujetos con PD que en sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (SAMG). Por ejemplo, Soriguer et al.¹ encontraron que la prevalencia de HTA era del 34,3 % en las personas SAMG, del 67,8 % en las personas con GBA, del 69,5 % en las personas con ITG y del 77,2 % en las personas con ambas alteraciones (GBA e ITG). En otro estudio realizado en Yecla (Murcia), por Martínez Candela et al.⁵, se encontró que la HTA afectaba al 70,6 % de los pacientes con DM2 y al 50 % de los sujetos con ITG. Los resultados de la etapa basal del estudio PREDAPS³ muestran cifras más altas de presión arterial en los pacientes con PD que en los pacientes SAMG. El porcentaje de pacientes con PD e HTA era del 72,2 %, mientras que en los pacientes SAMG esa cifra era del 52,1 %. Esa diferencia fue estadísticamente significativa. Otro hecho relevante fue la elevada prevalencia de HTA en los pacientes con PD de 60 a 74 años (80 %).

Dislipemia

Existe una escasa bibliografía y de poca validez sobre el tema específico de la dislipemia en los estadios prediabéticos. Suele hacer referencia a la bien estudiada dislipemia en la DM2 y, en todo caso, la aproximación más cercana se refiere a la dislipemia en el SM, casi siempre acompañante de la DM2. Las principales características de la dislipemia diabética, asumiendo que la situación es similar en la PD, son las siguientes: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) normal o aumentado, aumento de partículas LDL densas y pequeñas, aumento de apo B, aumento del cociente LDL/lipoproteínas de baja densidad (HDL), oxidación de partículas LDL, aumento de ácidos grasos libres, aumento de remanentes posprandiales, aumento de triglicéridos, colesterol HDL disminuido y partículas HDL pequeñas.

Los resultados obtenidos en el estudio PREDAPS³ son congruentes con lo ya conocido. Cualitativamente, presentan las características descritas en la dislipemia de los síndromes asociados a la resistencia a la insulina.

Sobrepeso y obesidad

Un índice de masa corporal (IMC) elevado es probablemente el factor de riesgo más importante para desarrollar una DM2, como se observó en el Nurses' Health Study. El riesgo relativo fue 93 veces mayor para aquellas mujeres con IMC > 35 kg/m² respecto a las que tenían un IMC

< 22 kg/m², pero incluso aumentos ligeros en el IMC (de 22 a 22,9 kg/m² respecto a < 20 kg/m²) multiplicaron por tres el riesgo de DM2. Por otra parte, el aumento de peso en más de 20 kg produjo un incremento del riesgo relativo de 12,3 (IC 95 % 10,9-13,8), mientras que la pérdida de 5-10,9 kg desde los 18 años lo redujo a 0,54 (IC 95 % 0,40-0,80).

Por otro lado, un estudio realizado sobre la influencia de la modificación del peso y la incidencia de DM2 en 8545 adultos de la cohorte de la National Health and Nutrition Examination Survey, seguidos durante 19 años, mostró un riesgo atribuible de desarrollar DM2 del 27 % para un incremento > 5 kg, sin que los datos difirieran por edad, sexo o raza.

En consonancia, con los conocimientos actuales, en el estudio PREDAPS³, la prevalencia de obesidad, sobrepeso y perímetro de cintura es mayor en el grupo de participantes con PD.

Historia familiar de diabetes

Los estudios realizados en población española muestran mayor frecuencia de historia familiar entre los sujetos con PD que entre los sujetos SAMG. El estudio de Telde, Canarias, mostró historia familiar de DM2 en el 36 % de los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 45,5 % de los individuos con GBA, en el 35 % de aquellos con ITG y en el 50 % de los que tenían estas dos alteraciones. El estudio de Guía, Canarias, mostró historia familiar de DM2 en el 36,7 % de los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 35,6 % de los individuos con GBA, en el 45,5 % de aquellos que tenían ITG y en el 62,9 % de los sujetos con DM2. En el estudio Di@bet.es¹, la historia familiar de DM2 se detectó en el 47,1 % de los sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal, en el 53,3 % con GBA, en el 45,2 % con ITG y en el 46,8 % de aquellos que tenían ambas alteraciones.

Los hallazgos obtenidos en la etapa basal del estudio PREDAPS muestran resultados similares a los estudios de prevalencia. Los antecedentes de DM2 en familiares de primer grado fueron más frecuentes en sujetos con PD, en comparación con los individuos con metabolismo hidrocarbonado normal, tanto en los varones como en las mujeres: 43,4 % frente a 33,8 % en varones y 50,6 % frente a 34,2 % en mujeres.

RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES

No hay ninguna duda acerca del mayor riesgo de desarrollar DM que presentan tanto los individuos con GBA

como los que tienen ITG, y el riesgo es todavía mayor en los que padecen la combinación de ambas alteraciones. El riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con ITG o GBA (según criterios OMS 99) es similar y se estima que es 4-5 veces mayor que en los sujetos con TNG, con una tasa de desarrollo anual de DM del 5-10 %. En aquellas personas que presentan GBA + ITG, el riesgo es aproximadamente el doble que con cualquiera de ellas aisladamente. Los estudios españoles acerca de la incidencia de DM2 en sujetos con PD han encontrado cifras más bajas que los realizados en otros países.

En el estudio prospectivo de cohortes a 10 años, realizado en un barrio de Barcelona en pacientes mayores de 18 años diagnosticados de GBA (GB entre 110-125 mg/dl), la tasa anual de conversión a DM fue del 2,8 %⁶.

En el estudio prospectivo a 10 años realizado en Lejona (Vizcaya), en una población de más de 30 años de edad, la tasa anual de conversión a DM fue del 2 % anual para aquellos con tolerancia anormal a la glucosa. La GB fue un predictor importante en sujetos con TNG, especialmente para glucemias superiores a 82 mg/dl en las que el riesgo se cuadruplicó, tanto en varones como en mujeres. Cuando el análisis se realizó incluyendo la cohorte de sujetos con tolerancia anormal a la glucosa, la ITG resultó ser el predictor más importante de desarrollo de DM, anulando la importancia de la GB y pasando a ocupar su lugar⁷.

En otro estudio prospectivo a seis años, realizado en Asturias en una población de 30-75 años, la tasa anual de conversión a DM fue del 2,1 % en aquellos individuos con IGT, del 3,4 % en los diagnosticados de GBA (GB entre 110-125 mg/dl) y del 9,5 % en los que presentaban ambas alteraciones⁸.

En el estudio Diabetes Prevention Program (DPP), la tasa conversión a DM fue de un 10 % anual.

La HbA1c es un parámetro de control metabólico del diabético relacionado con el riesgo de padecer complicaciones microvasculares y, en menor grado, macrovasculares. En un análisis de la encuesta NHANES, el máximo aumento de la prevalencia de la retinopatía se observó con una HbA1c del 5,5 % o superior, y la HbA1c fue un factor de discriminación más potente que la GB respecto al desarrollo de retinopatía⁹.

Con el objetivo de conocer el valor predictivo de diferentes valores de HbA1c en desarrollo de DM2, se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo. Se analizaron aquellas historias médicas en las que constaba, al menos, un valor

de HbA1c inferior a 6,5 %, seguidas durante ocho años. La distribución de la HbA1c se estratificó en cinco grupos según las siguientes categorías: 4,5 %, 4,5-4,9 %, 5,0-5,4 %, 5,5-5,9 % y 6,0-6,4 %. El valor más bajo (HbA1c 4,5 %) fue el utilizado como comparador. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes¹⁰:

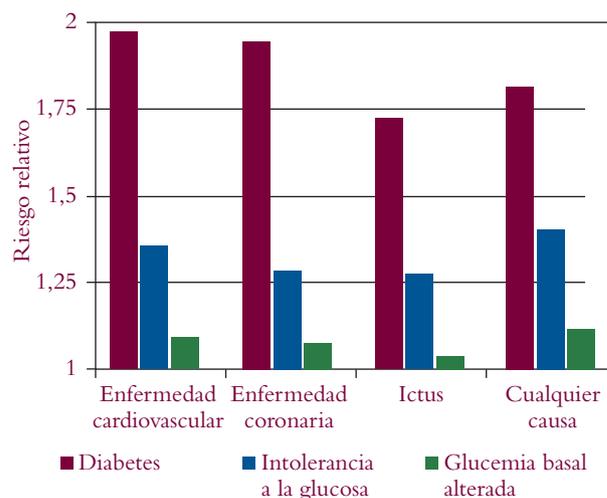
- El estrato de HbA1c de 4,5 % y el de 4,5-4,9 % tuvieron un riesgo parecido de desarrollar DM2.
- El riesgo se incrementó a partir del umbral de HbA1c 5 %. En el estrato de HbA1c 5,0-5,4 %, la *odds ratio* (OR) fue de 1,57.
- En el estrato de HbA1c 5,5-5,9 %, la OR fue de 4,54.
- Cuando la HbA1c se encontró entre 6,0-6,4 %, la OR fue de 14,93 (P = 0,0001).

Riesgo vascular asociado

En numerosos estudios se ha demostrado que tanto la GBA como la ITG implican un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado. Sin embargo, la ITG conlleva un riesgo más elevado y es mejor factor pronóstico del RCV que la GBA (figura 3). Estos hallazgos son fácilmente comprensibles si tenemos en cuenta que las alteraciones en la tolerancia a la glucosa forman parte y frecuentemente se acompañan de otros componentes del denominado SM.

Un metaanálisis reciente atribuye a los pacientes con GBA un riesgo aumentado de un 50 % para los accidentes

Figura 3. Riesgo relativo de mortalidad cardiovascular y total en individuos con glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. Resultados del estudio DECODE



Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-405.

cardiovasculares y de un 40 % para la mortalidad cardiovascular en relación con las personas SAMG¹¹. Este estudio confirma los resultados de otro similar realizado con artículos publicados hasta 1996.

Para valorar el riesgo de padecer un AVC en individuos con PD según diferentes criterios diagnósticos, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó un total de 15 cohortes prospectivas con un total de 760 925 individuos. Se analizaron los estudios en los que la GBA se definía entre 100-125 mg/dl y aquellos en los que se consideraba entre 110-125 mg/dl. También se analizó la información relacionada con valores de ITG y los estudios que combinaban ambas categorías. Tras ajustar los resultados por diferentes factores de RCV, concluyen que los distintos subgrupos correspondientes al concepto de PD están asociados con un modesto aumento en el riesgo de accidente vascular cerebral¹².

También se ha observado una prevalencia elevada para las complicaciones de la **microangiopatía** en sujetos con PD. Diferentes estudios ofrecen datos relacionados con dichas manifestaciones y hablan de una prevalencia de microalbuminuria aproximadamente del doble en las personas con PD que en los individuos SAMG, y de una polineuropatía sensitivo-motora distal similar en pacientes con DM2 (22,2 %) que en pacientes con PD (23,9 %). Otros autores estiman en un 13 % la neuropatía periférica y en un 11,3 % la neuropatía autonómica. Finalmente, en una revisión reciente en las personas con PD, la prevalencia de retinopatía llegaba al 8 % o incluso al 15,8 %¹³.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Cuando se evalúan los estudios de prevención de la DM2, la elección inicial sería la implementación de cambios intensivos en el estilo de vida. Bien es cierto que, cuando se analiza lo que se entiende y se aplica como «cambios intensivos en el estilo de vida» en los grandes estudios de prevención, uno se pregunta si estos protocolos son extensibles a la práctica cotidiana. Por otra parte, la recuperación del peso es un rasgo característico de la mayoría de los programas de pérdida de peso, independientemente del tipo de intervención dietética. Por último, aunque la pérdida de peso, cuando se logra, es eficaz en la reducción de la incidencia de la DM en sujetos con IGT, la disminución en el riesgo de DM es solo del 50-60 %. Por lo tanto, el 40-50 % de los sujetos con IGT progresa a DM2, a pesar del éxito en la pérdida de peso, lo que indica que la intervención del estilo de vida por sí sola no es suficiente para evitar la DM en un alto porcentaje de los individuos.

En relación con estrategias farmacológicas, hoy en día no existe consenso en cuanto a si usar o no fármacos en caso de que las medidas anteriormente mencionadas no sean suficientes. La metformina es, sin ninguna duda, el fármaco más estudiado en lo que a prevención se refiere. La cohorte de pacientes más numerosa evaluada en estudios de intervención con este fármaco es la incluida en el estudio Diabetes Prevention Program (DPP)¹⁴. La metformina redujo en el DPP un 31 % la conversión de ITG a DM2. La edad de los pacientes, el IMC y la cifra de GB influyeron significativamente en los resultados obtenidos. Así, en los individuos más jóvenes (especialmente en aquellos < 44 años), la metformina fue igual de eficaz que las medidas sobre el estilo de vida (44 y 48 % de reducción, respectivamente), mientras que los beneficios obtenidos en los sujetos con una edad superior a los 60 años fueron poco importantes. También se observaron mayores beneficios con metformina en aquellos individuos con una obesidad de grado II (51 % de reducción con respecto a placebo). En cuanto a la influencia de las cifras de glucemia en ayunas, cabe resaltar que la mayor reducción en la aparición de DM2 con metformina (48 %) se dio en aquellos individuos con una glucemia comprendida entre 110 y 125 mg/dl, muy similar al 63 % obtenido por los cambios en el estilo de vida. En resumen, la metformina es especialmente útil en pacientes jóvenes, obesos y que presentan GBA.

En un estudio con un diseño similar realizado en la India, se notificaron resultados similares utilizando 250 mg de metformina (2 o 3 veces al día), lo que pone de manifiesto, por primera vez, que la combinación de metformina y cambios en el estilo de vida no es más eficaz que la utilización única de estos últimos.

El estudio conocido como China Da Qing Diabetes Prevention Study (CDQDPS)¹⁵ evaluó la incidencia de DM2 en personas con ITG durante seis años a las que se les había sometido a cambios en su estilo de vida. Se obtuvo una reducción de la DM del 33 % en el grupo en el que solo se prescribió dieta en comparación con el grupo control, del 47 % en el del ejercicio físico y del 38 % en el grupo que hizo dieta junto con el ejercicio físico. El seguimiento de este estudio a los 20 años mostró una reducción global en el grupo de intervención combinada de un 43 % en la incidencia de DM2 con respecto al control, así como de un 47 % en la incidencia de retinopatía proliferativa o ceguera a los 20 años.

Actualmente, algunas sociedades científicas, como la IDF o la ADA, contemplan la utilización de fármacos, fundamentalmente la metformina, en aquellas personas de elevado riesgo y en las que los cambios en el estilo de vida han sido ineficaces.

Un artículo reciente publicado por DeFronzo plantea como estrategia la utilización de fármacos como la metformina, la pioglitazona, la rosiglitazona o los análogos de los GLP-1 fundamentalmente en el paciente con ITG, que es el que tiene realmente evidencia científica¹⁶.

No debemos olvidar la implementación de medidas de detección precoz y tratamiento de otros factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, tabaquismo, etc.) que frecuentemente coexisten en el paciente con PD.

RESUMEN

El término PD se utiliza para denominar un *estado de hiperglucemia intermedio* (valores de glucemia entre la normalidad y la DM), e incluye tres categorías diagnósticas:

1) ITG:

- Precisa la realización de una SOG.
- Definición: GB < 100 mg/dl y un valor a las dos horas de entre 140-199 mg/dl.
- Prevalencia en España del 9,2 %.
- Distribución poblacional: más frecuente en mujeres y se incrementa con la edad.
- Fisiopatología implicada: resistencia a la insulina a nivel muscular y un déficit en la secreción precoz y tardía.
- Tasa anual de conversión a DM del 2 %.
- Factor de RCV importante por asociarse a otros componentes del SM.

2) GBA:

- Precisa un ayuno de al menos ocho horas.

- Definición de la OMS (1999): GB 110-125 mg/dl, y definición de la ADA (2003): 100-125 mg/dl.
- Prevalencia en España según criterios de la OMS (1999): 3,44 %.
- Distribución poblacional: más frecuente en varones y en personas jóvenes.
- Fisiopatología implicada: resistencia a la insulina a nivel hepático y un déficit en la secreción precoz de insulina.
- Tasa anual de conversión a DM del 3,4 %.
- Factor de RCV dudoso, sobre todo en territorio cerebral.

3) HbA1c de 5,7-6,4 %:

- Definición de ADA/IDF/EASD: HbA1c de 5,7-6,4 %.
- No hay estudios de prevalencia en España.
- En el estudio PREDAPS, en un 52 % de los individuos clasificados como prediabéticos coexistían dos alteraciones (HbA1c + GBA).
- El riesgo de conversión a DM es continuo.
- Factor de riesgo para las complicaciones microvasculares y dudoso para las macrovasculares.

Estrategias terapéuticas

- Reforzar medidas de intervención sobre los estilos de vida y valorar, en algunos casos, la posible utilización de metformina.
- Implementar medidas de detección y tratamiento de otros factores de RCV por su habitual coexistencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93.
2. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4 % and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011;378(9786):147-55.
3. García FJ, Serrano R, Díaz-Redondo A, Artola S, Franch J, Diez J, et al. En: Regidor E, Díaz-Redondo A. Evolución de pacientes con prediabetes en Atención Primaria de Salud (PREDAPS): resultados de la etapa basal. *Diabetes práctica* 2013; Supl Extraor 4: 2-32.
4. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(7):635-43.
5. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Analysis of disturbances in carbohydrate metabolism in the adult population of Yecla (Murcia, Spain). *Aten Primaria* 2004;34:345-52.
6. Baena-Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mundet X, Val-García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de Cohorte. *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):382-5.
7. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2000;115:534-9.

8. Valdés S, Bolas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadorniga F. Population-based incidence of type 2 diabetes in Asturias, Spain. *The Asturias Study*. *Diabetes Care* 2007;30:2258-63.
9. Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. 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;32:227-32.
10. Cheng P, Neugaard B, Foulis P, Conlin PR. Hemoglobin A1c as a predictor of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:610-5.
11. Einarson TR, Machado M, Henk Hemels ME. Blood glucose and subsequent cardiovascular disease: update of a metaanalysis. *Curr Med Res Opin* 2011;27(11):2155-63.
12. Lee M, Saver JL, Hong KS, Song S, Chang KH, Ovbiagele B. Effect of pre-diabetes on future risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3564.
13. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008;371:736-43.
14. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RE, Lachin JM, Walker EA, et al. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
15. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54(2):300-7.
16. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S202-9.