

## Prediabetes y su complejo espectro como un reto en la práctica clínica diaria

Dr. J. Ildefonso Arocha-Rodulfo<sup>1</sup> , Gianfranco Martinez-Colarossi<sup>2</sup> , Analiessa Marchan-Solano<sup>2</sup>   
Gestne Aure-Fariñez<sup>3</sup> .

### Resumen

La prediabetes es reconocida como un estado metabólico y como un factor predisponente individual a una alta probabilidad de progresar a diabetes en el futuro, personas con prediabetes tienen un riesgo elevado de desarrollar patologías asociadas con esa enfermedad, como retinopatía diabética, neuropatías, nefropatías y complicaciones macrovasculares. Se estima que la incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) en pacientes con prediabetes es significativamente mayor que en paciente con tolerancia a la glucosa normal (TGN). En los sujetos que fueron diagnosticados con IFG e IGT en combinación, el porcentaje anual de riesgo de desarrollar DMT2 incrementó en 10%. Esto sugiere que la IFG e IGT tienen un rol aditivo al factor de riesgo de padecer DMT2. La aparición de patologías cardiovasculares y la mortalidad asociada en individuos con prediabetes en comparación con NGT es conocido por ser significativamente elevado (mayor al 50%). Debido a que la progresión a DMT2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) o complicaciones micro o macrovasculares pueden ser prevenidas, la aproximación clínica debe invertir más tiempo en desarrollar un abordaje sistémico, enfocado en la heterogeneidad de la fisiopatología de esta condición. El propósito de esta revisión es actualizar conceptos sobre esta condición que pasa desapercibida para muchos médicos no especialistas en el tema y que realmente hay que considerarla como una condición de riesgo importante para la DM2 y la ECVA.

**Palabras clave:** Prediabetes, Diabetes Mellitus, tolerancia normal a la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, glucemia alterada en ayunas.

## Prediabetes and its complex spectrum As a challenge to daily clinical practice

### Abstract

Prediabetes is recognised as an important metabolic state; as well as an individual predisposing factor to a high probability of future progression to diabetes, individuals with prediabetes are at increased risk of developing many of the pathologies associated with that disease, such as diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy and macrovascular complications. The risk for T2DM in prediabetic subjects is higher compared with those with normal glucose tolerance (NGT). In the subjects who were diagnosed with IFG and IGT in combination, the annual percentage for the risk of developing T2DM increased by 10%. This suggests that IFG and IGT have additive roles in predicting the risk of developing T2DM. The occurrence of cardiovascular disease and associated mortality in prediabetic subjects compared with NGT are known to be significantly elevated in nearly over 50%. Because of the progression to T2DM, ACVD or micro or macrovascular complications can be prevented, the clinical approach must invest more time to develop a systematic approach, so individual management is required given the observed significant pathophysiological heterogeneity in this condition. The purpose of this revision is to update current definitions about this condition which may pass unnoticed by many medical doctors, and which we must consider as an important risk factor for T2DM and CVD.

**Keywords:** Prediabetes, Diabetes Mellitus, normal glucose tolerance, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance.

<sup>1</sup>Cardiólogo Clínico, Miembro de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Caracas, Venezuela. <sup>2</sup>Médico cirujano, residente del programa Residencia Asistencial Médica Hospitalaria. CMDLT. Miranda, Venezuela. <sup>3</sup>Médico Internista, Endocrinólogo General, Director del Programa de Especialización en Endocrinología y Metabolismo, Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, CMDLT. Miranda, Venezuela.

Autor Correspondiente: Dra. Gestne Aure Fariñez. Email: [gestneure@gmail.com](mailto:gestneure@gmail.com)

Recibido: 04/10/22 - Aceptado: 27/12/22

## Introducción

El interés por la prediabetes se ha incrementado notoriamente en las dos décadas de este siglo visto su trascendencia como estado metabólico y condición predisponente para la progresión futura a la diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), además de que confiere una alta probabilidad de desarrollar muchas de las patologías normalmente asociadas a esa enfermedad, tales como retinopatía diabética, neuropatía periférica, enfermedad renal diabética y complicaciones macrovasculares<sup>1</sup>. La prediabetes representa una etapa intermedia de disglucemia a lo largo del continuo que va desde el estado normal a la Diabetes, se identifica mediante mediciones de laboratorio: valor de glucosa en ayuna, valor de glucosa 2 horas después de una carga de 75 grs de glucosa.<sup>2,3</sup>

Representa una excelente oportunidad para poner en práctica conductas preventivas para reducir la incidencia y/o progresión de esta temida afección. Sin embargo, es conveniente acotar la discrepancia existente entre el criterio del punto de corte de la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup> (OMS) y a la Asociación Americana de Diabetes<sup>5</sup> (ADA, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de la hiperglucemia prediabética, siendo que para la OMS no reconoce dos entidades distintas sino solamente a la TAG con un rango más elevado (Tabla 1).

No sólo existen diferencias en el punto de corte tampoco existe consenso en el término, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la prediabetes como un

estado de hiperglucemia intermedia, y no aconseja el término de prediabetes, utiliza dos parámetros la glucosa en ayuna alterada (GAA) que es definida como glucosa plasmática en ayuna de 110 a 125 mg/dL y tolerancia a la glucosa alterada (TAG) definida como glucosa plasmática de 140-200 mg/dL durante 2 h después de la ingestión de una carga 75 g de carga de glucosa o una combinación de los dos basada en una glucosa oral de 2 h prueba de tolerancia (OGTT). La Asociación Americana de Diabetes (ADA), por otro lado, tiene el mismo valor de corte para TAG (140-200 mg/dL) pero tiene un valor de corte más bajo para GAA de 100 a 125 mg/dL y tiene criterios basados en la hemoglobina A1c (HbA1c) de un nivel de 5,7 % a 6,4 % para la definición de prediabetes.<sup>3</sup>

Aunque las diferentes definiciones de prediabetes o hiperglucemia intermedia conducen a diferentes riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular, el riesgo de mortalidad por todas las causas aumenta sólo en el grupo que desarrolla Diabetes.<sup>6</sup> En las conclusiones derivadas del análisis de la población del estudio de Rotterdam identificados con prediabetes según el criterio de la OMS y de la ADA se estimó el riesgo de 10 años y el riesgo de por vida de progresión a la DM2 manifiesta, tanto en hombres como en mujeres.<sup>7</sup>

Los resultados mostraron que las mujeres tienen un riesgo de por vida mayor que el hombre para la progresión a DM2, pero con el criterio de la ADA se obtuvo el doble de la prevalencia de prediabetes en comparación al de la OMS para ambos sexos y por grupo de edad. Además, el riesgo de por vida de progresar a diabetes resultó sustancialmente más bajo en mujeres y hombres con la definición de la ADA frente al criterio de la OMS (la mitad frente a dos tercios, respectivamente). De este modo, cabe resaltar que la definición de la ADA tiende a ser más utilizada.<sup>7</sup>

Los estudios de observación y de intervención han demostrado que la prediabetes es un factor directo e independiente para la ECVA y renal<sup>8-10</sup>. Uno de estos estudios es un análisis de corte transversal de la encuesta NHANES durante los años 1988 a 94, 1999 a 2004, 2005 a 2010 y 2011 a 2014 para examinar el perfil de riesgo cardiovascular y renal de adultos con prediabetes y su desarrollo en el tiempo<sup>7</sup>. Vale acotar que para la definición de prediabetes tomaron

**Tabla 1.** Criterios de la OMS y la ADA para diagnóstico de la hiperglicemia prediabética

	OMS <sup>2</sup>	ADA <sup>3</sup>
GAA	110 a 125 mg/dL	100 a 125 mg/dL
	(6,1 a 6,9 mmol/L)	(5,6 a 6,9 mmol/L)
TAG	110 a 125 mg/dL	140 a 199 mg/dL
	(6,1 a 6,9 mmol/L)	(7,8 a 11 mmol/L)
A1C	No	5,7 a 6,4%

A1C: hemoglobina glucosilada; GAA: glucemia alterada en ayunas; TAG: tolerancia alterada a la glucosa

en cuenta los criterios de la OMS y ADA. Cerca del 50% de los sujetos con prediabetes tenían otras comorbilidades que incrementaban el riesgo de enfermedad cardiovascular y renal y este hallazgo no se modificó con las definiciones diferentes de prediabetes; lo cual, de acuerdo con los autores, significa que la identificación de los sujetos con prediabetes puede ampliar la ventana de oportunidades para reducir el riesgo cardiovascular y renal.<sup>9,10</sup>

En el estudio DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia*), el riesgo para ECVA e ictus se incrementó progresivamente de la etapa de GAA a TAG a DM2<sup>11</sup>, indicando que la hiperglucemia es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular. Incluso, la relación entre glucemia y riesgo cardiovascular comienza dentro del mismo rango normal de la glucemia con una relación lineal<sup>10,11</sup>. Además, las respuestas con hiperglucemia a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, (PTOG) están fuertemente asociadas con eventos macrovasculares futuros y mortalidad total en pacientes con infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardíaca.<sup>12,13</sup>

Los resultados del estudio STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) demostraron que tratar la TAG con acarbosa (inhibidor de la alfa glucosidasa intestinal), el cual reduce específicamente la hiperglucemia posprandial, disminuyó significativamente la tasa de conversión de TAG a DM2 asociado con una reducción del 49% en los eventos cardiovasculares, 34% menos en la incidencia de nuevos casos de hipertensión arterial (HTA) y se redujo en 50% el incremento anual en el grosor de la mioíntima arterial<sup>14,15</sup>. Por otro lado, pioglitazona redujo significativamente la presión arterial diastólica y la velocidad de progresión del grosor de la mioíntima arterial en conjunción con la menor conversión de TAG a DM2.<sup>16</sup>

Sin lugar a duda, la diabetes mellitus se ha convertido en una seria amenaza para la salud pública visto el incremento acelerado en los últimos años. Los datos aportados de la Federación Internacional de Diabetes en el año 2019 estimaron una prevalencia del 9,3% (463 millones de personas), ascendiendo al 10,2% (578 millones) para el 2030 y 10,9% (700 millones) para el año 2045<sup>17</sup>. Para Latinoamérica las estimaciones son alarmantes ya que se pasaría de una prevalencia de 32 millones en el año 2019 a 49 millones en el año

2045, lo que representa un incremento del 55%. La prevalencia es mayor en las áreas urbanas (10,8%) que en las rurales (7,2%), en los países de ingresos elevados (10,4%) que en los de ingresos bajos (4,0%). Uno de cada dos personas (50,1%) es portadora de diabetes, pero lo desconoce. En cuanto a la prevalencia de la TAG se estimó en 7,5% (374 millones) en el año 2019 y proyectada para alcanzar 8,0% (454 millones) para el año 2030 y 8,6% (548 millones) para el 2045.<sup>18</sup>

Estudios clínicos de prevención que han incluido pacientes prediabéticos no tratados, han demostrado en ellos un 11% de riesgo anual de desarrollar DM2, como también enfermedad macro y microvascular, las cuales son más prevalentes al comparar con los sujetos normoglucémicos controles.<sup>18</sup>

Un aspecto todavía más inquietante es el avasallante crecimiento de la obesidad en la población infantil y en adolescentes, lo cual ha traído aparejado un incremento en la prevalencia de la prediabetes en estos grupos de pacientes. De hecho, en una muestra de adolescentes (12 a 18 años) y adultos jóvenes (19 a 34 años) estadounidenses se encontró que cerca de 1 de cada 5 adolescentes y 1 de cada 4 adultos jóvenes eran portadores de prediabetes y a su vez poseían una elevada carga de factores de riesgo cardiometabólicos, lo que se traduce en un mayor riesgo de ECVA y DM2 desde temprana edad.<sup>19</sup>

La mayoría de las sociedades científicas internacionales definen a la prediabetes como una condición con dos etapas o categorías: glucemia alterada en ayunas (GAA) y tolerancia alterada a la glucosa (TAG) en la prueba de la tolerancia oral a la glucosa (PTOG). La OMS la denomina hiperglucemia intermedia la categoría con valores entre 110 a 125 mg/dL.<sup>18-19</sup>

### Hiperglucemia y agresión vascular

Es bien conocido que la DM2 posee un tiempo de latencia entre siete a diez años antes de ser descubierta. Durante esos años la anormalidad bioquímica predominante es la hiperglucemia, usualmente en los límites marcados por la GAA, es decir entre 100 y 125 mg/dL. Estos valores de glucemia, que para algunos clínicos son intrascendentes, ejercen una

serie de efectos deletéreos sobre territorios micro y macrovasculares, donde el blanco primario es la célula endotelial, acelerando el proceso normal de glicosilación de la membrana basal con degradación y regeneración de monocitos y macrófagos.<sup>17</sup> Experimentalmente, se ha podido comprobar la degradación del óxido nítrico por la hiperglucemia, disminuyendo así la vasodilatación inducida por este elemento junto a una menor biodisponibilidad de prostaciclina, un compuesto conocido como potente vasodilatador y antiagregante plaquetario.<sup>20-23</sup> Otras acciones deletéreas de la hiperglucemia se listan en la tabla 2.

**Tabla 2.** Impacto de la hiperglucemia sobre el endotelio vascular.<sup>20-22</sup>



Adicionalmente, todavía se desconocen algunas de las funciones de la célula endotelial teniendo en cuenta que esta es una barrera dinámica que separa la sangre del intersticio que segrega factores angiocrinos que “gobiernan” la función de las células parenquimatosas adyacentes de forma específica y se conoce que las células endoteliales modulan la transferencia de nutrientes y hormonas a las células parenquimatosas en respuesta a las alteraciones en el perfil metabólico, pudiendo ser también actores de primera línea en situación de desregulación metabólica sistémica.<sup>23,24</sup>

Estos cambios han podido ser comprobados en la

clínica mediante la exploración de la hiperreactividad vascular donde, en comparación con sujetos normales, aquellos con GAA y TAG tenían deterioro en la vasodilatación inducida por flujo y este cambio era más pronunciado en los portadores de DM2 y, a su vez, esta vasodilatación inducida por flujo tenía una relación inversa y poderosa con el valor de la hiperglucemia.<sup>24</sup> Un entorno adaptativo inmunitario caracteriza un fenotipo inflamatorio que se observa en la diabetes y ahora en la prediabetes y se cree que la epigenética juega un papel importante en estos cambios.<sup>25</sup>

Como típicamente se ha descrito en la patología vascular de la diabetes hay que separar las complicaciones en las grandes y medianas arterias que conducen a la aterosclerosis, pudiéndose expresar como enfermedad arterial coronaria, vascular cerebral o periférica (especialmente de miembros inferiores) y la enfermedad de los pequeños vasos o complicaciones microvasculares que afectan fundamentalmente riñón, retina y la neuropatía.<sup>24</sup>

### Afectación microvascular en la prediabetes

Aunque no hay datos relacionados con la prediabetes en cuanto al impacto de la enfermedad microvascular sobre el pronóstico, se ha podido establecer en pacientes con DM2 que los sujetos con una complicación microvascular tienen un incremento del 35 al 40% en el riesgo de mortalidad cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus), independiente del tipo de repercusión, por lo que un mayor número complicaciones microvasculares resulta en un incremento escalonado en el riesgo de eventos cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca y mortalidad total.<sup>26,27</sup>

Por consiguiente, es de capital importancia la pesquisa de la enfermedad microvascular y su tratamiento precoz en los pacientes con prediabetes, especialmente en aquellos con otro factor de riesgo cardiometabólico, por tratarse de una condición independiente de riesgo para eventos cardiovasculares y metabólicos con repercusión negativa sobre la calidad de vida individual y del grupo familiar.<sup>26,27</sup>

## Daño renal en la prediabetes

La DM2 es la principal causa de enfermedad renal diabética (ERD) en el mundo, tanto en naciones desarrolladas como emergentes, y es el diagnóstico primario de enfermedad renal en el 20-40% de las personas que inician tratamiento dialítico.<sup>27,28</sup> Desde las investigaciones de Sechi y colaboradores<sup>26</sup> se había aceptado que las alteraciones del metabolismo de la glucosa y la hiperinsulinemia estaban asociadas con disfunción renal y progresión a ERD y podrían contribuir al desarrollo de complicaciones ateroscleróticas, lo cual fue comprobado por Fox y colaboradores<sup>27</sup> quienes evaluaron 2.398 sujetos, de los cuales el 29% tenían prediabetes; 3,4% nuevos casos de DM2, y se encontró una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 9 y 24 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente; el 7% de los pacientes con prediabetes progresó a ERD y su prevalencia se incrementó de acuerdo a la glucemia basal.

Por otro lado, el 31% de los pacientes tenía síndrome metabólico (SMet) y durante el seguimiento, 9% desarrollaron ERD. El análisis de regresión y ajuste por las covariables reveló que la GAA o la TAG confirmó un 65% incremento en el Odds Ratio (OR) para desarrollar ERD.<sup>27</sup> Plantinga y colaboradores<sup>28</sup> en la encuesta NHANES, 1999–2006, demostraron que la prevalencia de albuminuria y proteinuria se incrementaba con los niveles de glucemia, pasando de 6% y 0,6 % en normoglucemia, a 10% y 1,1 % en el grupo con TAG, aumentando a 29% y 3,3% en la diabetes no diagnosticada y 29% y 7,7% en la DM diagnosticada, respectivamente.

Por distintos mecanismos, la prediabetes condiciona un conjunto de cambios generalmente asintomáticos que conllevan a un estado de hiperfiltración glomerular, precursora de la hipertensión intraglomerular, del inicio de la injuria renal y predecesores de la albuminuria<sup>29-31</sup>. Más aun, la prevalencia de la hiperfiltración glomerular se incrementa en la medida que se pasa de GAA a TAG y a DM2 con OR de 1,29; 1,58 y 2,47, respectivamente.<sup>31</sup>

Sin embargo, no solo la hiperglucemia es responsable de la hiperfiltración glomerular y se ha podido establecer otros actores de primera línea como edad, género, índice de masa corporal, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hiperleptinemia, mayor estrés oxidativo, incremento en la presión arterial, activación

del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina<sup>31</sup>. Es necesario resaltar que el endotelio glomerular es una estructura vascular única en el organismo y altamente fenestrada, lo cual permite su elevada permeabilidad al agua, necesaria para los grandes volúmenes de filtración manejados por el glomérulo.<sup>32-34</sup>

La hiperglucemia conlleva a la disfunción de la célula endotelial glomerular, lo cual se caracteriza por una o más de las siguientes alteraciones:<sup>32-35</sup>

- Disminución en la disponibilidad de óxido nítrico.
- Reducción de la vasorrelajación inducida por el endotelio.
- Desregulación hemodinámica.
- Deterioro en la capacidad fibrinolítica.
- Favorecimiento del retorno y sobreproducción de factores de crecimiento.
- Incremento en la expresión de moléculas de adhesión y genes inflamatorios.
- Generación excesiva de especies reactivas de oxígeno.
- Mayor permeabilidad de la barrera de capa celular.

Otro aspecto, recientemente conocido, es la estrecha interacción entre las células endoteliales del glomérulo y los podocitos y el equilibrio de esta relación es imprescindible para el mantenimiento de la barrera de filtración a través de la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), y al parecer niveles reducidos de VEGF pueden resultar en daño de la célula endotelial con pérdida de podocitos y engrosamiento de la membrana basal; por el contrario, el exceso en VEGF resulta en neovascularización que conlleva a la microangiopatía.<sup>36</sup>

Siendo la prediabetes causante de lesión y daño renal, es importante el enfoque preventivo para evitar la progresión a ERD. Es imprescindible la determinación

de la función renal por métodos confiables y no basta la determinación de creatinina sérica ya que la relación entre la concentración sérica de creatinina y la función renal no es lineal sino hiperbólica, lo que se traduce en una baja sensibilidad diagnóstica. Se precisa de descensos del flujo glomerular de, al menos, 50% para que la creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia.<sup>37</sup>

Cualquier fórmula de estimación de la función renal es precisa y exacta siendo la de Cockcroft-Gault la más fácil de recordar, aunque sobreestima el flujo glomerular para valores inferiores de 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4) presenta mayor exactitud diagnóstica, para estadios 3 y 4; mientras que la de mayor exactitud y precisión es la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).<sup>37</sup>

Un método sencillo y práctico para la determinación de la excreción urinaria de albúmina (EUA) es a través de la medición del cociente albúmina/creatinina o de proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina, preferiblemente de la mañana, ofrece una estimación adecuada de la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas, los resultados se expresan como mg/g de creatinina urinaria. (criterio de ERC  $\geq 30$  mg/g o  $\geq 3$  mg/mmol)<sup>34</sup>. Este método es recomendable como primera opción, porque evita la recolección de orina de 24 horas, uno de los problemas de este método, es el cociente de la ecuación (creatinina urinaria) que puede modificarse por causas no inherentes a la función renal, por ejemplo en sujetos con mayor masa muscular, resultando en una subestimación, en el caso de mujeres y de ancianos en quienes la creatinina es menor, debido a menor masa muscular, puede haber sobrestimación. El cociente albuminuria/creatinina predice la presencia de proteinuria de rango nefrótico con una buena sensibilidad y especificidad.<sup>35</sup>

### La polineuropatía distal en la prediabetes

Según lo descrito por Ziegler y colaboradores, en el estudio MONIKA/KORA, la polineuropatía distal está presente en un 11 a 13% de los sujetos con prediabetes versus un 26 a 28% en pacientes diabéticos y 4 a 8% en sujetos no diabéticos<sup>36</sup>. Una revisión sistemática

más reciente mostró que, a pesar en el amplio rango reportado de prevalencia (2% a 77%), la mayoría de los estudios informaron de un valor  $\geq 10\%$ .<sup>36-38</sup>

Obviamente, estas cifras serán distintas según el método de estudio neurológico, siendo que las prevalencias estimadas más elevadas de 77% (IC 95%: 54% a 100%), 71% (IC 95%: 55% a 88%) y 66% (IC 95%: 53% a 78%) fueron informadas utilizando termografía plantar, prueba sensorial multimodal cuantitativa y pruebas de conducción nerviosa, respectivamente. En general, los estudios que evaluaron parámetros de pequeñas fibras nerviosas obtuvieron una prevalencia más elevada de neuropatía periférica. Debido a la variedad de las poblaciones en estudios y de los métodos de detección de la neuropatía, hubo una marcada heterogeneidad en los estimados de la prevalencia.<sup>38</sup>

Desde otro punto de vista, Singleton y colaboradores encontraron en 107 pacientes con neuropatía simétrica distal idiopática que el 34% tenía GAA, un porcentaje tres veces superior a los pacientes con TGN. En los pacientes con GAA, el patrón principalmente afectado fue el sensorial en un 81%; el síntoma principal fue el dolor en un 92%; las pruebas electrofisiológicas mostraron que un 61% de los pacientes con GAA presentaron disminución de la amplitud de la onda del nervio sural y el 21% disminución de la amplitud de onda del nervio motor peroneo.<sup>38</sup>

Como se ha mencionado, la hiperglucemia favorece la generación de ROS (especies reactivas de oxígeno por sus siglas en inglés), inflamatorias y tóxicas, que conducen a la depleción de ON, activando la enzima aldosa reductasa, la cual, convierte el exceso de glucosa en sorbitol, por la vía de los polioles (a través, de la activación de la sorbitol deshidrogenasa).<sup>39</sup>

El médico de atención primaria debe recordar que uno de los síntomas principales es la presencia de neuropatía en los pacientes diabéticos; en los casos de pacientes con prediabetes, hay que descartar neuropatía de fibras pequeñas si existe relación entre dolor y/u otro síntoma de disfunción de fibras pequeñas como la pérdida de la percepción a la temperatura, con reducción de la percepción dolorosa (monofilamento de Semmes Weintein de 10 gramos), y conservación de los reflejos osteotendinosos y de la sensibilidad vibratoria (fibras largas).<sup>39</sup>

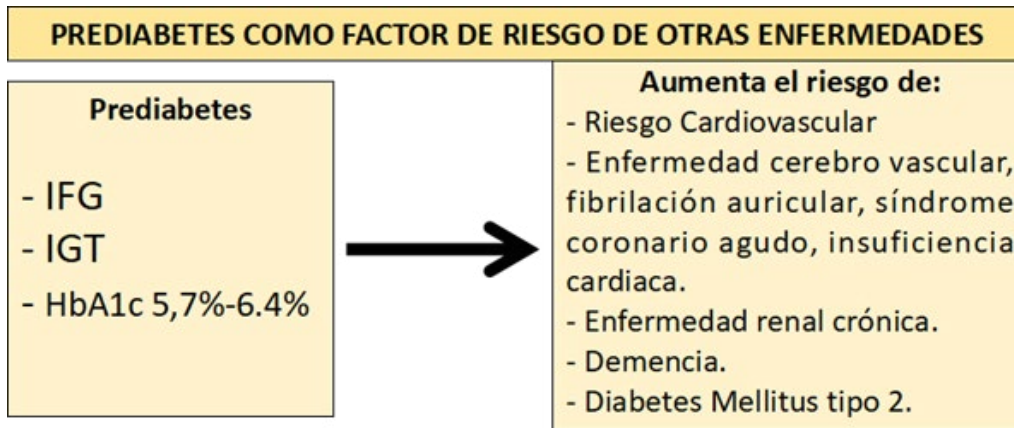


Figura 1: La prediabetes se asocia positivamente con riesgo de mortalidad en todas las causas

En resumen<sup>36-39</sup>,

- 11-13% de los pacientes con TGA, presentan neuropatía.
- 10-18% de los pacientes diabéticos recién diagnosticados presentan neuropatía, y esto puede ser explicado como la presencia de la complicación desde etapas prediabéticas.
- La base fisiopatológica es la hiperglucemia, en su ausencia, factores como la obesidad, la hipercolesterolemia y síndrome metabólico deben ser consideradas.
- Entre los cambios patogénicos se describen; el estrés oxidativo, la injuria endotelial y disfunción vascular. Principalmente por activación de la vía de los polioles, aumento de los ROS, PFGA y defectos en la señales de ON.
- La característica clínica principal es la presencia de dolor neuropático, disminución de la sensibilidad protectora y térmica; sin cambios en la sensibilidad vibratoria y reflejos, denominada neuropatía prediabética o de neuropatía de fibras cortas.
- No existen, evidencias concluyentes de la existencia de un método diagnóstico efectivo que permita su diagnóstico precoz, solo prevalece la sospecha y juicio clínico.

### Retinopatía

Es la complicación microvascular más específica de la DM2 y gracias a estudios pioneros que revelaron signos de retinopatía se estableció el umbral de 126 mg/dL (7 mmol/L) para la GAA por su elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DM2. La prediabetes puede estar asociada con un mayor riesgo de la retinopatía diabética, sin embargo, las evidencias varían dependiendo del procedimiento diagnóstico.<sup>1,40,41</sup>

Las mediciones en los cambios vasculares de la retina, como una disminución de la relación arterio-venosa y el aumento en el calibre de las arteriolas y venas retinianas, también se han relacionado con prediabetes o aumento del riesgo de la diabetes, aunque la evidencia no es del todo consistente. Además, cabe resalta que en un metanálisis sobre la asociación existente entre prediabetes y retinopatía, en donde incluyeron nueve estudios transversales con 14.751 participantes adultos que vivían en la comunidad; 3.847 de ellos con diagnóstico de prediabétes, se insta a través de los resultados que la prediabetes se asocia con mayor prevalencia de retinopatía en comparación con aquellos con normoglucemia (*odd ratio*, OR 1,55; intervalo de confianza 95%,  $p=0.01$ ).<sup>40-42</sup>

## El impacto macrovascular de la prediabetes

Al enfocarnos en el daño subclínico a órgano blanco desde el punto de vista de enfermedad macrovascular en prediabéticos existen pocos estudios reportados hasta la actualidad. El más resaltante fue el realizado en el Hospital General de Atenas, donde se incluyó a 524 personas (264 hombres y 260 mujeres) con sobrepeso y obesos (IMC mayor de 27 kg/m<sup>2</sup>) con edad promedio entre 53,6 +/- 10,3 años. En todos se realizó test de tolerancia a la glucosa con insulina, ecocardiografía, ultrasonido carotídeo, análisis de la onda de pulso. Se utilizaron igualmente los criterios diagnósticos NCEP-ATP III y criterios del ADA para síndrome metabólico (SMet) y prediabetes.<sup>43</sup>

El resultado de la investigación reportó que la prevalencia del SMet y la prediabetes fue 38,7 y 25,4%, respectivamente. De ellos, 129 individuos (24,6%) eran portadores SMet sin diabetes (grupo M) y otro 59 (11,3%) prediabéticos sin SM (grupo P). El grupo P (prediabéticos) presenta una disminución de la excreción de albúmina ( $p=0,033$ ) y mayor engrosamiento de la íntima-media de la carótida común en comparación con el grupo M ( $p=0,032$ ). Aún más, el grupo M se asoció a niveles más alto de proteína C reactiva. El análisis de regresión logística múltiple reveló que la edad avanzada ( $p<0,0001$ , OR 1,11, IC 95%: 1,06 a 1,16), la secreción baja de insulina ( $p<0,0001$ , OR 0,05, IC 95%: 0,02 a 0,18 para el índice insulinogénico), y la resistencia a la insulina ( $p=0,0003$ , OR 3,22, IC 95%: 1,71 a 6,07 para el HOMA-IR) se asociaron con el grupo P.<sup>43</sup>

Por otro lado, en un análisis transversal del estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), donde evaluaron la relación en diferentes grupos étnicos con prediabetes y la presencia de daño de órgano blanco, que involucró 6814 participantes entre 45-84 años, incluidos sujetos de raza negra, blancos e hispanos con un examen inicial en el año 2000, sin antecedentes conocidos de un ataque al corazón, ictus o diabetes.<sup>44</sup>

Se evaluaron marcadores para calcificación arterial coronaria (CAC), estenosis carotídea mayor al 25%, índice tobillo-brazo (ITB) inferior a 1,0 y la presencia de proteína en la orina (>30 mg/gr) entre los participantes con glucemia normal (GAN) e ITG, y entre los grupos

étnicos con prediabetes/ITG. Se incluyeron 2.457 blancos, 1.548 negros y 1.229 participantes hispanos.<sup>44</sup>

Después de los ajustes, no hubo diferencias para cada resultado entre los sujetos normales y prediabéticos negros e hispanos, mientras que los participantes de raza blanca con prediabetes tenían probabilidades significativamente mayores de estenosis carotídea (OR: 1,50), del ITB bajo (OR: 1,77) y albuminuria (OR: 1,66) en comparación con los blancos con GAN. Cuando se comparan aquellos con ITG/prediabetes por grupo étnico, los negros y los hispanos tenían menos estenosis carotídea y CAC. Además, los hispanos tenían menor reducción del ITB (OR: 0,35, IC 95% 0,19 a 0,65) en comparación con los blancos con ITG. Por lo que la prediabetes está relacionada con la presencia de diversos indicadores para daño de órgano blanco en sujetos blancos, pero no en sujetos negros o hispanos.<sup>44-45</sup>

## Conclusiones

La prediabetes, no es una situación clínica premonitoria de la DM2, más bien debe ser tenida en cuenta como una entidad asociada a alteraciones típicamente consideradas en la DM2 establecida, las cuales incluyen la ECVA en todo su abanico de manifestaciones, la enfermedad periodontal, disfunción cognitiva, enfermedad microvascular, elevación y/o anormalidades de la presión arterial, apnea obstructiva del sueño, baja concentración de testosterona, hígado graso no alcohólico y cáncer. Más complicado aún es que en la vasta mayoría de los sujetos con prediabetes, no se valora en la consulta la dimensión de tales alteraciones, de modo de intervenir eficazmente en la prevención precoz.

Otro aspecto destacado a ser tomado en cuenta es que, al igual que en otras enfermedades crónicas no transmisibles, comúnmente los factores de riesgo no existen aislados, sino en combinación con dos o tres componentes adicionales, tradicionalmente el sedentarismo y la alimentación hipercalórica como es el caso de las enfermedades cardiometabólicas; a su vez cabe resaltar que no se debe menospreciar el hallazgo de GAA en pacientes pediátricos, niños y adolescentes,



con obesidad, en donde debe ser tomado como un punto de importancia para su estudio por su futura repercusión cardiovascular.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Lawal Y, Bello F, Kaoje YS. Prediabetes deserves more attention: A review. 2020. *Clin Diabetes* 2020;38:328-38.
2. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annual Review of Public Health*. 2021 Apr 1;42:59-77.
3. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World journal of diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):296.
4. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation 2006.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44 (Suppl 1);S15-S33.
6. Davidson MB. Historical review of the diagnosis of prediabetes/intermediate hyperglycemia: Case for the international criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022 Feb 5:109219.
7. Ivan Herpt TTW, Lighthart S, Leening MJG, *et al*. Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001529. doi:10.1136/bmjdr-2020-001529
8. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 May;6(5):392-403. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30027-5.
9. Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015 Mar;48(2):371-93
10. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011;108(Suppl):3B-24B.
11. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
12. Sourij H, Saely CH, Schmid F, *et al*. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J* 2010;31:1583-90.
13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOPNIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
14. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35:1073-8.
15. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, *et al*. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104-15.
16. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al*; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
17. Perreault L, Pan Q, Mather K, Watson K, Hamman R, Kahn S. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk; results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379(9833):2243-51.
18. 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.
19. Emanuelsson F, Benna M. LDL-Cholesterol versus Glucose in Microvascular and Macrovascular Disease. *Clin Chem*. 2021 ;67(1):167-182. doi: 10.1093/clinchem/hvaa242.
20. Meza C, *Int. J. Mol. Sci.* Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS?. 2019, 20, 3775. Disponible en: [https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3775/review\\_report](https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3775/review_report)
21. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020 Jun 29;8(7):182. doi: 10.3390/biomedicines8070182. PMID: 32610588; PMCID: PMC7400447.
22. Hasan SS, Fischer A. The Endothelium: An Active Regulator of Lipid and Glucose Homeostasis. *Trends*

- Cell Biol. 2021 Jan;31(1):37-49. doi: 10.1016/j.tcb.2020.10.003.
23. Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Takaeko Y, Kajikawa M, Kihara Y *et al.* Pre-impaired fasting glucose state is a risk factor for endothelial dysfunction: Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Oct;8(1):e001610. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001610.
  24. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular Disease and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021 May 11;[Epub Ahead of Print], DOI:https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108859
  25. Ding Q, Gao Z, Chen K, Zhang Q, Hu S, Zhao L. Inflammation-Related Epigenetic Modification: The Bridge Between Immune and Metabolism in Type 2 Diabetes. *Frontiers in Immunology.* 2022;13.
  26. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 51:1226–1232, 2002
  27. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PWF and Levy D. Glycemic Status and Development of Kidney Disease. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 28:2436–2440, 2005.
  28. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, *et al.*, for the CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 673–82.
  29. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1821-25.
  30. Rodriguez-Poncelas A, Coll-de-Tuero G, Blanch J, Comas-Cufí M, Saez M, Barceló MA. Prediabetes is associated with glomerular hyperfiltration in a European Mediterranean cohort study. *J Nephrol.* 2018 Oct;31(5):743-749. doi: 10.1007/s40620-018-0524-0.
  31. Gil CL, Hooker E, Larrivé B. Diabetic Kidney Disease, Endothelial Damage, and Podocyte-Endothelial Crosstalk. *Kidney Med.* 2020 Dec 7;3(1):105-115. doi: 10.1016/j.xkme.2020.10.005.
  32. Mahtal N, Lenoir O, Tharaux PL. Glomerular Endothelial Cell Crosstalk With Podocytes in Diabetic Kidney Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Mar 24;8:659013. doi: 10.3389/fmed.2021.659013.
  33. Lassén E, Daehn IS. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 11;21(24):9456. doi: 10.3390/ijms21249456.
  34. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2216-31. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.08.006.
  35. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 1; doi:10.1038/kisup.2012.73.
  36. Ziegler D; Rathmann W; Dickhaus T; Mersinger C; Mielck A and KORA study group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys. *Diabetes Care* 2008; 31: 464-469.
  37. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, *et al.* Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diab Res Care* 2021;9:e002040. doi:10.1136/bmjdr-2020-002040
  38. Singleton JR, Gordon Smith A, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448-1453.
  39. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9.
  40. Nguyen TT, Wang JJ, Wong TY. Retinal vascular changes in pre-diabetes and prehypertension: new findings and their research and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30: 2 708–15.
  41. Nguyen TT, Wang JJ, Islam FM, *et al.* Retinal arteriolar narrowing predicts incidence of diabetes: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) Study. *Diabetes* 2008; 57: 536–39.
  42. Jin, J. y Lu, P. Asociación entre prediabetes y retinopatía: un metanálisis. *Horm Metab Res [Internet].* 2021; 53(12):801-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1678-7092>
  43. Diamanto poulos EJ, Andreadis EA, Tsourous GI, Ifanti GK, Katsanou PM, Georgiopoulos DX, Vassilopoulos CV, Dimitriadis G, Raptis SA. Metabolic syndrome and prediabetes identify overlapping but not identical populations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Jul;114(7):377-83.
  44. Player MS, Diaz VA, Mainous AG 3rd, Gregorie SH, Knoll ME, Everett CJ. Ethnic differences in the relationship of prediabetes with the presence of target-organ disease. *Diabetes Metab.* 2011;37(5):403-409.
  45. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, *et al.* Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* 65, 275–285 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05592-3>