

PREDIABETES: ¿FACTOR DE RIESGO O ENFERMEDAD ESTABLECIDA?

INTRODUCCION

En los últimos años, se focalizó la atención en aquellos pacientes que presentan cifras de glicemia elevadas pero sin alcanzar criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

Es decir, valores de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dl, y glucemia a las 2 horas de una carga de glucosa entre 140 y 199 mg/dl. Así, en el año 2002, se acuñó para estas situaciones, el término de prediabetes, especialmente a partir del estudio Diabetes Prevention Program (1), destinado a evaluar diferentes estrategias de prevención en la progresión a diabetes (DBT).

También se observó que estos pacientes frecuentemente presentan asociadas otras condiciones que aumentan su riesgo cardiovascular, como obesidad, dislipemia o hipertensión (HTA).

La importancia de la detección e intervención durante la etapa de "prediabetes" radica en intentar evitar la progresión a diabetes tipo 2, y la consecuente enfermedad microvascular y riesgo cardiovascular inherente a este cuadro metabólico. En este sentido, existe evidencia suficiente que indica que detectada y tratada a tiempo, se puede lograr una disminución de las complicaciones cardiovasculares asociadas.

El objetivo del presente trabajo es:

- Realizar revisión bibliográfica y puesta al día sobre prediabetes, sus riesgos y evolución.
- Intentar establecer, según recomendaciones de la literatura, el manejo y controles adecuados de este grupo de pacientes.
- Descripción de características epidemiológicas y clínicas de una serie de pacientes con prediabetes, detectados en consultorio de clínica médica; y planificación de estrategia terapéutica de acuerdo a las recomendaciones actuales.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Material y Método: se realizó una búsqueda de bibliografía recurriendo a fuentes primarias y secundarias. Utilizando las palabras claves seleccionadas de acuerdo al tesoro MeSH, se realizó búsqueda simple y en algunos casos búsqueda avanzada utilizando título de publicación y nombre de autor en Medline (25). Se recurrió también directamente a revistas de publicación científica y a la biblioteca virtual de CIMERO (Círculo Médico de Rosario). Una vez seleccionado el trabajo científico, tesis, revisión, artículo original o metanálisis de interés, se recurrió al original por medio de la publicación virtual, o de la biblioteca CIMERO. Los artículos se seleccionaron en base a la publicación, el año, y la orientación del trabajo. Se seleccionaron aquellos que apuntaban a establecer criterios sobre el diagnóstico y tratamiento del problema en cuestión, como también pautas sobre el pronóstico de esta patología. Se seleccionaron artículos originales, revisiones, comentarios, correspondencia, y metanálisis de los últimos cinco años.

Fuentes documentales primarias y secundarias: se utilizó Medline y Pubmed como fuente documental secundaria, para la selección de artículos y bibliografía.

Palabras clave: prediabetes, diabetes, hiperglucemia, hiperinsulinemia.

Selección de artículos: la selección de artículos se realizó utilizando las palabras claves en el buscador, eligiendo publicaciones de revistas de idoneidad en el tema.

¿Qué dice la bibliografía sobre este tema?

1. Definición de prediabetes

Lo que se denomina "glucemia plasmática elevada" comprende dos situaciones, el estado de prediabetes y diabetes en fase de diagnóstico provisorio, es decir aquellos pacientes en quienes se detecta por primera vez glucemia en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl, o glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) mayor o igual a 200 mg/dl.

La interpretación del resultado de la PTOG es la siguiente:

Glucemia a las 2 horas:

<140 mg/dl: normal

>140-<200 mg/dl: prueba alterada

>200 mg/dl: diagnóstico provisorio de DBT.

El estado de prediabetes se define a partir de dos situaciones:

- glucemia en ayunas: 100-125mg/dl, denominado "glucemia alterada en ayunas" (GAA). Como observación merece mencionarse que hasta el año 2003, el rango de definición de GAA era de 110-125 mg/dl, al considerarse como punto de corte niveles de glicemia mayor a 100 mg/dl, provocó un aumento en la prevalencia entre tres a cuatro veces.
- PTOG: 140-199 mg/dl, denominada "tolerancia anormal a la glucosa" (TAG).

Pueden coexistir ambas alteraciones en el mismo paciente, y son éstos los que tienen mayor riesgo de evolucionar a diabetes.

Según un trabajo publicado en Diabetes (20), la forma de presentación, ya sea GAA o TAG, depende del sitio donde se encuentra la resistencia a la insulina y de la anormal curva de secreción de insulina. Así, en los pacientes con GAA, la resistencia se encontraría en el hígado, acompañado de un déficit del pico inicial de secreción de insulina. Esto resulta en un exceso de glucosa circulante en ayunas pero que se normaliza luego de una carga oral o endovenosa. Aquellos que presentan TAG, el músculo sería el principal sitio de resistencia y tendrían un defecto en la secreción de insulina tardía en respuesta a una carga. Expertos opinan que en la GAA, el principal defecto es la resistencia a la insulina; y en la TAG, lo es la deficiente secreción de insulina post ingesta (38, 39 y 40)

En base a esto podemos adelantar algunos conceptos respecto del tratamiento de estos pacientes, ya que debemos apuntar a los mecanismos de insulino-resistencia. Sin embargo, aún se discute el efecto de los cambios en el estilo de vida y la medicación, en los valores de glucemia y en la progresión a DBT. Los cambios en el estilo de vida tendrían efecto importante en cuanto al retraso de la aparición de DBT, y moderado efecto en las complicaciones CV. Sin embargo no está claro el efecto que propician los fármacos como la metformina, ya que incluso en algunos estudios se observó aumento de la incidencia de HTA, comparado con el grupo sometido a tratamiento higiénico dietético (STOP NIDDM, en Lancet, 2002 (7).

La evolución hacia la DBT parece ser un continuo, que se reconoce en la clínica por valores crecientes de glucemia, desde niveles normales en un paciente sano, hasta valores de DBT, pasando previamente por el estado metabólico de prediabetes.

Desde el punto de vista de la prevalencia, el NANHES III encontró que el 22% de los adultos obesos en Estados Unidos tiene prediabetes, cifras similares a las encontradas en Corea, Australia y Suecia. Según ALAD (8), la prevalencia mundial de prediabetes alcanza el 15 al 25%. Esta situación refleja una disminución de la reserva pancreática y la intervención en esta etapa podría detener o desacelerar el deterioro de las células beta. Por ello es importante detectar esta alteración para iniciar el tratamiento adecuado no farmacológico y farmacológico con el objetivo de retrasar la evolución de prediabetes a diabetes.

La importancia de la detección y tratamiento de prediabetes radica en la posibilidad de revertir este estado, hecho que no se observa en presencia de diabetes. Por otra parte, el riesgo cardiovascular (CV) asociado a DBT es mayor que el asociado a prediabetes.

¿Cómo se hace el diagnóstico?

El diagnóstico es exclusivamente de laboratorio, ya que generalmente los pacientes se encuentran asintomáticos. El método usado puede ser glucemia en ayunas o PTOG, ambas son válidas para detectar estados de hiperglucemia. La primera prueba para detectar GAA y la segunda para detectar TAG. Actualmente se realiza la PTOG en los casos en que presenta GAA o para los que presentan glucemia normal pero tienen alto riesgo de DBT. La glucemia en ayunas es más reproducible, barata y fácil de realizar. No obstante, es más eficaz la prevención de la DBT II en pacientes con TAG que con GAA.

La recomendación actual es realizar a todos los pacientes una glucemia en ayunas (método preferido para detectar DBT). Luego corresponde realizar la prueba de tolerancia en aquellos con glucemia normal pero con riesgo alto de DBT, y en aquellos con GAA a quienes se les indicará tratamiento farmacológico si presentan también TAG, ya que la American Diabetes Association (ADA) recomienda documentar ambos trastornos para el tratamiento.

Con respecto a la hemoglobina glicosilada (Hb A1c) un comité internacional de expertos integrado por miembros designados por la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, y la Federación Internacional de Diabetes (5) recomendó recientemente, utilizarla para el diagnóstico de Diabetes. Según este consenso, todo paciente con Hb A1c de 6,5% sería diagnosticado como diabético tipo II. Este método tiene las ventajas de no requerir ayuno y de reflejar los valores de glucemia en los meses previos. Sin embargo esta molécula se ve afectada por situaciones como anemia e insuficiencia renal. Sin embargo recientemente se ha publicado un trabajo que evaluó la sensibilidad de la HbA1c para el diagnóstico de DBT (>ó =6,5%) y prediabetes (6-6,4%), comparada con el diagnóstico basado en la PTOG (13). Este estudio concluyó que este método tiene baja sensibilidad y alta discrepancia entre las diferentes razas no resultando un método de screening adecuado a pesar de haber sido propuesto por ADA como tal.

La población de riesgo de padecer prediabetes se superpone con la diabetes, de allí que se recomienda la búsqueda de esta condición, a partir de la solicitud de glicemia a pacientes:

- todos los mayores de 45 años
- menores de 45 años con :
 - * Sedentarismo
 - * Antecedentes de familiares de 1er grado con DBT
 - * HTA u otros antecedentes cardiovasculares
 - * Dislipemia: TG>150 mg/dl; HDL <40 mg/dl (H) <50 mg/dl (M)
 - * Cuadro relacionado con insulinoresistencia (ovario poliquístico, acantosis nigricans, obesidad: IMC>25 kg/m²; cintura>94 cm (H) y >88 cm (M)
 - * exámenes previos alterados
 - * DBT gestacional o patología del embarazo asociada a DBT
 - * HBA1C >6%

Cuando estos exámenes son normales, es conveniente, según la ADA, reiterarlos cada 3 años, excepto en pacientes con factores de riesgo en quienes conviene repetirlos más frecuentemente. El lapso de 3 años se justifica porque es poco probable que una persona desarrolle complicaciones en este período.

Prediabetes: concepto y riesgo.

1) Prediabetes y riesgo de diabetes

Los pacientes con prediabetes presentan alteraciones metabólicas que representan riesgo de lesión vascular, como dislipemia, hipertensión, hiperinsulinemia, y eventos vasculares previos al diagnóstico de diabetes. Según Haffner (37), los pacientes diabéticos cursaron años o décadas en estado de prediabetes, y los que evolucionaron a diabetes habían presentado LDL, triglicéridos y presión arterial más alta que los que no evolucionaron. Según este autor, esto puede explicar el riesgo cardiovascular aumentado que se observa en pacientes prediabéticos. Este concepto se relaciona con la denominación "Categorías de Riesgo Aumentado para Diabetes" tal como pretende denominar la ADA a los estados intermedios entre normalidad y diabetes, incluyendo la TAG y la GAA.

Según Ferrannini (41), la tasa de progresión a diabetes es entre 2 y 10 veces mayor en los pacientes que presentan TAG que en los que tienen normal tolerancia, pero los que evolucionan a diabetes desde la tolerancia normal, tienen un aumento lineal de la glucemia en ayunas durante siete años, dentro de lo que se considera glucemia normal. La tasa de evolución a DBT desde la TAG es de un 6-10% anual, pero si coexiste GAA el 60% evolucionará en 6 años.

Según un trabajo publicado en Am J Med (42) el riesgo de DBT II aumenta aún con valores de glucemia en ayunas inferiores a 100 mg/dl. Así mismo, los que tienen glucemia en ayunas próxima a 125 mg/dl, tienen alta resistencia a la insulina y pérdida de un 50% de células beta(43).

De Fronzo (44) enseña que la insulinemia y la glucemia en ayunas predicen la aparición de DBT. De Fronzo utiliza el término "triunvirato": resistencia a insulina en músculo e hígado, y secreción deficiente de insulina por células beta. Se puede sumar la alteración de la sensibilidad de las células grasas a la insulina. De acuerdo a la literatura, el riesgo de conversión de TAG a DBT II es de aproximadamente el 3%, siendo el principal factor de riesgo el valor de glucemia en ayunas(44).

2) Prediabetes y riesgo cardiovascular

Reaven (45) explica que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia, revisten riesgo vascular aterogénico. Esto se asocia con la HTA, triglicéridos altos y presencia de LDL pequeñas y densas, y HDL bajo propio del estado prediabético

Por otra parte, según Haffner (46), no existe relación entre el tiempo de diagnóstico de DBT y el daño vascular presente. Este hecho refuerza la importancia del período prediabético en la génesis del daño vascular. Y durante este período el riesgo es diferente, ya que cuando la GAA evoluciona a TAG, el riesgo CV aumenta en un 50% y se duplica si evoluciona a DBT (47). Es importante destacar que el riesgo CV está presente aún en pacientes con TAG y glucemia en ayunas normal.

Diferentes autores encontraron explicaciones distintas a la etiología del riesgo CV durante el período prediabético. En el estudio DECODE (6) se relacionó el riesgo a la TAG. Por su parte Coutinho (48) lo relacionó a la GAA, mientras que otros autores (49) relacionaron la TAG a la mortalidad global pero no cardiovascular.

El estudio AusDiab (50) encontró una mortalidad 50% superior en pacientes con TAG y GAA que en normoglucémicos, entre 11000 adultos seguidos durante 5 años, y relacionó esta evolución con el daño endotelial ocasionado por el estado prediabético.

En otro estudio (51) se encontró mayor riesgo de enfermedad coronaria en relación a la hiperinsulinemia del período prediabético.

Haffener (52) explica que el “reloj de la coronariopatía” comienza mucho antes que la instalación clínica de la diabetes. Según este autor, el patrón de riesgo aterogénico de los prediabéticos, en relación a la dislipemia, hiperinsulinemia e HTA, explica el riesgo CV en esta etapa. El riesgo coronario está presente décadas antes del diagnóstico de DBT, es decir, antes de que la glucemia llegue a 126 mg/dl. Este mismo autor explica que el riesgo CV comienza a aumentar hasta 15 años antes del diagnóstico de diabetes, y se asocia a mayor incidencia de IAM y ACV, si se las compara con personas normoglucémicas. Al respecto, Reaven (53) considera que es la hiperinsulinemia más que la glucemia, responsable del daño endotelial, de la hipertrigliceridemia, de la HTA, y en definitiva, del riesgo CV. Los pacientes prediabéticos que evolucionan a diabetes presentan valores más altos de insulina, aun con glucemia inferior a 126mg/dl.

Entonces, ¿cuál es la evolución natural de la prediabetes?

Según diversos autores, la mayoría de los pacientes con prediabetes desarrollarán DBT en algún momento de la evolución, especialmente si no se modifica el estilo de vida. Algunos trabajos sostienen hasta un 70% de posibilidades de progresión a DBT.

Según la American College of Endocrinology, la prediabetes aumenta 5 veces la incidencia de DBT, con progresión de un 5-10% al año. Otros estudios determinan que la progresión a DBT oscila entre un 2 y un 34% por año, siendo prácticamente igual para personas con GAA y con TAG. Uno de cada cuatro pacientes tendrá DBT a los 5 años. En resumen, un estudio concluyó que el riesgo a 5 años es del 25%, y que aquellas personas con mayor edad, más obesas y con mayor resistencia a la insulina, tienen más posibilidades de desarrollarla.

La GAA puede persistir como tal, evolucionar a TAG o a DBT, o revertir a glucemia normal en ayunas. La TAG puede persistir como tal, progresar a DBT o revertir a tolerancia normal a la glucosa.

Tanto la **TAG** como la **GAA**, son factores de **riesgo cardiovascular** independientes.

El riesgo de **coronariopatía** aumenta en un 50% en un paciente con GAA. Así también, el riesgo de coronariopatía aumenta en pacientes con TAG, cercano al riesgo de pacientes diabéticos según el estudio DECODE (6) que reclutó 22.000 pacientes. Sin embargo, varios reportes (21; 22; 23) desaconsejan la búsqueda rutinaria de coronariopatía en pacientes DBT II asintomáticos, lo cual podríamos extrapolarlo a pacientes con prediabetes.

El riesgo de **retinopatía** en pacientes con TAG es mayor que en la población general y se aproxima al de los pacientes diabéticos.

En el estudio Diabetes Prevention Program, se observó un aumento de la incidencia de **HTA y dislipemia**, como también de enfermedad cardiovascular y muerte súbita. En este estudio se comparó un grupo sometido a cambios en el estilo de vida con otro en tratamiento con metformina, y otro con placebo (el 4º grupo –troglitazona- fue suspendido).

Respecto al riesgo de desarrollar DBT, resulta interesante un algoritmo validado sobre datos de 2,5 millones de pacientes, seguidos durante 15 años, trabajo publicado en BMJ (4). Este algoritmo permite estimar, en base a datos clínicos, el riesgo a 10 años de presentar DBT II. El mismo se encuentra accesible en www.QDScore.org, y toma en cuenta antecedentes familiares, peso, tabaquismo, tratamiento antihipertensivo o con corticoides, edad, sexo, raza y antecedentes CV.

Otro score fue publicado en Diabetes Care en 2008 (2), Diabetes Risk Calculator, que es una herramienta que toma en cuenta el examen físico y los antecedentes, para determinar la incidencia de DBT no diagnosticada o prediabetes. Por ello la bibliografía recomienda un control estrecho de aquellos pacientes que reúnen criterios de prediabetes, con determinación de glucemia, HbA1c y lipidograma cada seis meses y PTOG y microalbuminuria anualmente.

El estudio MELANY (10) realizó un seguimiento de casi 13.000 hombres jóvenes y aparentemente sanos, concluyendo que pacientes con valores de glucemia consideradas normales, pueden desarrollar DBT independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. Los autores encontraron mayor incidencia de DBT en pacientes con glucemia >90 que en pacientes con glucemia <86. Esto plantea una hipótesis de superproducción de glucosa hepática en la etapa de prediabetes, que sería agravada por la obesidad.

Los valores de HbA1c y de glucemia son predictores de enfermedad cardiovascular en los pacientes diabético como no diabéticos. Dicha asociación también se extiende a los niveles de glucosa que están dentro de los límites normales. De igual manera hay asociación entre complicaciones cardiovasculares y valores de glucemia en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Sin embargo el estudio ACCORD no pudo demostrar que el estricto control de la glucemia reduzca de manera significativa el riesgo de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos. Esto

puede estar relacionado con la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia. De igual manera podrían estar involucrados en las complicaciones vasculares de la prediabetes. De hecho, el riesgo de enfermedad vascular se eleva en prediabéticos aún antes de la aparición de hiperglucemia. Esto quedó demostrado en Helsinki Policemen Study (3), que siguió durante 22 años a personas no diabéticas sin enfermedad coronaria pero con curva de tolerancia alterada y encontró mayor enfermedad vascular. Aparentemente este hallazgo se relacionaría a hiperinsulinemia, y su explicación fisiopatológica se basa en que la insulina tiene un efecto mitogénico sobre los vasos y promotor de la aterosclerosis. Es así que fármacos de la clase de la metformina, redujeron los niveles de insulina y también, el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Varios autores coinciden en la dificultad que conlleva diferenciar, la influencia de la glucemia, la insulinoemia y la resistencia a la insulina, en la enfermedad cardiovascular.

Un metanálisis publicado recientemente en Lancet (24), que analizó cinco estudios, concluyó que el control estricto de la glucemia en pacientes con DBT II redujo el riesgo de enfermedad coronaria sin aumento en mortalidad de ninguna causa.

Esto se contrapone a dos grandes estudios, el ACCORD y el ADVANCE. El primero se evaluó 10.000 pacientes en dos grupos, uno con tratamiento intensivo y otro con tratamiento estándar. La primera rama se suspendió porque mostró aumento de la mortalidad. El segundo estudio siguió 5.000 pacientes y no encontró modificaciones con el tratamiento intensivo en cuanto a las complicaciones macrovasculares.

¿Qué sostiene la bibliografía sobre el tratamiento?

El enfoque terapéutico de la prediabetes se basa en modificaciones en el estilo de vida y en el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico abarca la educación e información, modificaciones dietéticas para lograr un objetivo en el peso corporal y ejercicio físico. El tratamiento farmacológico incluye tratamiento de comorbilidades y fármacos destinados al tratamiento de la prediabetes.

Medidas no farmacológicas

a) Educación del paciente (55)

Estrategia fundamental en el tratamiento de esta patología, principalmente para lograr éxito en la modificación en el estilo de vida.

b) Dieta (56; 57; 58; 59; 60)

El exceso de peso es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de diabetes tipo 2 y cerca del 80-90% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad.

La pérdida de peso ha demostrado ser un medio efectivo en reducir la progresión a diabetes tipo 2 en individuos obesos.

La ADA han recomendado recientemente reducción de peso con cambios en el estilo de vida para prevenir o retardar el desarrollo de diabetes tipo 2. El objetivo es un IMC <25 en pacientes con sobrepeso, y mantener el peso en aquellos sin sobrepeso.

Se debe proponer un descenso aproximado del 6% del peso corporal, en base a modificaciones en la dieta y ejercicio. Es mandatorio desalentar el consumo de sal a menos de 4 g/día de cloruro de sodio, y eliminar el tabaco y alcohol, teniendo en cuenta el efecto de estas conductas sobre el peso y otras comorbilidades como la HTA y la dislipemia. Se debe promover el consumo de potasio, dado el efecto que tiene sobre la absorción de sodio (62).

Se recomienda una reducción de los ingresos de 500 kcal/día, manteniendo un 25% del aporte total en lípidos evitando el consumo de grasas trans y saturadas. El ingreso de hidratos de carbono (HC) se debe mantener en 45-65% del contenido calórico total, prefiriendo los HC complejos. Son los HC los que determinan la glucemia posprandial. Se puede educar al paciente a cuantificar HC de cada ingesta, comenzando por el nivel básico (61). Las proteínas representan un 15-20% del valor calórico total. Se recomienda un aporte de fibras de 15 g/Kcal.

El periodo de control es de 6-12 meses para evaluar la respuesta, siendo el objetivo, como dijimos, un descenso de peso de 6-8% y glucemia menor a 100 mg/dl.

c) Ejercicio

Diversos trabajos han evaluado la eficacia de diferentes fármacos en comparación con cambios en el estilo de vida.

Medidas farmacológicas

a) Tratamiento de comorbilidades

Se deben perseguir los objetivos de tratamiento de HTA y dislipemia. En cuanto a la HTA, el paciente debe recibir IECA o ARA II, con el objetivo de PA < 130/80 mmHg.(63)
En pacientes con dislipemia se debe buscar el objetivo de LDL <100 mg/dl como en los pacientes con diabetes.

b) Tratamiento farmacológico propuesto para pacientes con prediabetes.

No hay tratamiento aprobado por FDA para estos estados metabólicos intermedios. Hay diferentes estudios que se han realizado para evaluar resultados en la prevención de diabetes, con resultados diversos. Ninguno de estos estudios examina el efecto de la asociación de cambios en el estilo de vida juntamente con fármacos(57).

Se han evaluado los siguientes fármacos:

- 1) **AAS:** Segun Am Coll of Endocrinology (47) está indicado en todo paciente con prediabetes excepto en pacientes con riesgo de sangrado.
Otros consensos como ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) (57) no se pronuncian en favor o en contra. La recomendación es utilizarla en pacientes que por otra comorbilidad se favorecen con su uso.
- 2) **Metformina:** el estudio Diabetes Prevention Program (59) randomizó más de 3000 pacientes a cambios en estilo de vida, metformina o placebo, observando una disminución de la incidencia acumulativa de DBT en el grupo con cambios en estilo de vida de un 58%, comparado con un 31% en el grupo metformina. Se observó así mismo un mayor descenso de triglicéridos y de la incidencia de síndrome metabólico.
- 3) **Acarbosa:** el estudio STOP-NIDDM (64) evaluó la eficacia del inhibidor de alfa glucosidasa en la prevención de DBT en pacientes con TAG siguiendo 1400 pacientes con TAG, randomizados a acarbosa 300mg o placebo. Se basa en que la acarbosa cumpliría un rol protector de la célula beta y sería bien tolerada a largo plazo. Redujo la evolución a diabetes en un 25% respecto al grupo control.
- 4) **Orlistat:** en el estudio XENDOS, se randomizaron pacientes con IMC > 30 con o sin TAG, a cambios en el estilo de vida más orlistat, versus cambios en el estilo de vida solamente, informando una reducción significativa en el peso y en la incidencia de DBT II en el grupo orlistat.
- 5) **Tiazolidindionas:** el estudio ACT-NOW (43) evaluó el efecto de la pioglitazona para reducir la incidencia de DBT II, en pacientes con TAG, a lo largo de 30 meses. Se observó reducción de la glucemia pero con significativo aumento en peso y edemas.

El tratamiento de elección es el cambio en el estilo de vida con descenso de peso y ejercicio físico. Un trabajo publicado recientemente en Archives of Internal Medicine (24), comunica el seguimiento de casi 5000 pacientes mayores de 65 años sin DBT, con cambios en el estilo de vida. Esto incluyó ejercicio regular, desaconsejar el alcohol y el tabaco, mantener el normopeso y modificar la conducta alimenticia. Aquellos pacientes que pudieron alcanzar los cinco objetivos enumerados redujeron en un 89% el riesgo de DBT. Los autores concluyeron que es necesario enfatizar la actividad física y los objetivos dietéticos. Según el consenso entre ADA y Asociación Europea de DBT, el primer escalón en el manejo de los pacientes con DBT II sería cambios en el estilo de vida y metformina. La modificación en el estilo de vida también se aconseja para los pacientes con prediabetes (24).

Resulta un poco menos clara la selección de los pacientes para iniciar tratamiento farmacológico. La metformina resultó ser eficaz en pacientes jóvenes obesos, y mostró buenos resultados aunque notablemente menores que las medidas no farmacológicas, como dijimos anteriormente. La acarbosa es tan eficaz como la anterior pero mal tolerada. La rosiglitazona, muy costosa y con riesgo cardiovascular, sería también eficaz en este trastorno, y a diferencia de la metformina, sería más eficaz que las medidas no farmacológica, según quedó demostrado en el estudio ACT-NOW y el estudio PIPOD (11). Resulta interesante consignar un trabajo canadiense que randomizó 200 pacientes a recibir dos drogas (rosiglitazona y metformina) o placebo, durante 4 años. Se observó menor incidencia de DBT en el grupo tratado (14% vs. 39%) pero los autores recomiendan precaución dado los riesgos cardiovasculares de la rosiglitazona. (9)

De manera que, según ADA, la droga de elección es la metformina, y algunos expertos la recomiendan en todo paciente que reúna criterio de prediabetes junto con alguno de los siguientes hallazgos: edad menor de 60 años, índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 kg/m², hipertrigliceridemia, antecedentes familiares de DBT, colesterol HDL bajo, HTA, HBA1c >6% (esto último duplica el riesgo de DBT). En estos pacientes la recomendación es dieta y ejercicio con o sin metformina 850 mg/d. Se estima que la prediabetes implica una disminución de la reserva pancreática, y cuando se manifiesta la DBT la reserva

estaría disminuida en un 50%. Surge la pregunta de si al intervenir en el estado de prediabetes si podría evitar el deterioro progresivo de las células beta o entretener dicho proceso.

Sin duda la primera intervención debe abarcar cambios en el estilo de vida ya que esta demostrado que la normalización del peso o la pérdida de un 5%, y la actividad física disminuyen el riesgo de manera significativa. También es probable que lo hagan la fibra de la dieta, los AG n-3 y los alimentos con bajo índice glucémico. Por el contrario, no está demostrado que el consumo moderado de alcohol, ni la vitamina E disminuyan el riesgo (12). Está indicada una disminución en la ingesta calórica, junto a un aumento en la actividad física.

En lo que respecta a la actividad física, esta debe ser promovida ya que el descenso de peso mejora el control de la glucemia, disminuye el riesgo cardiovascular y previene la aparición de DBT. La obesidad es un factor de riesgo independiente de dislipemia y enfermedad cardiovascular. Se debe indicar actividad física aeróbica, 30-45 minutos por día, la mayoría de los días de la semana.

En cuanto al tratamiento farmacológico, es interesante destacar también un trabajo reciente (14) que pone énfasis en los efectos llamados pleiotrópicos de los hipolipemiantes atorvastatina y fenofibrato. Este estudio randomizado y a doble ciego aclara que la prediabetes en sus diferentes formas aumenta los niveles de citocinas proinflamatorias, PCR, igual que las alteraciones en la coagulación y la fibrinólisis. Según este estudio, el fibrato demostró superioridad sobre la estatina para regular la homeostasis de la glucosa y reducir los niveles de fibrinógeno.

CÓMO SE PUEDE APLICAR LA TEORÍA A LA PRÁCTICA MÉDICA EN 22 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES EN CONSULTORIO DE CLÍNICA MÉDICA?

Objetivos: Detección de pacientes con prediabetes, intervención en cambios en el estilo de vida y seguimiento en un consultorio de clínica médica de atención primaria. Establecer cuál es la conducta más conveniente en estos pacientes.

Material y métodos: el seguimiento involucró 22 pacientes reclutados en consultorio de Atención Primaria, con diagnóstico de laboratorio de prediabetes. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tratamiento, y se aplicó a este grupo.

Resultados: se diagnosticó prediabetes en 22 pacientes. En 10 pacientes se asoció a HTA, en 21 a sobrepeso, y 18 a algún nivel de dislipemia. Se indicaron a todos los pacientes cambios en el estilo de vida. En los casos en que correspondía se realizó tratamiento farmacológico de las comorbilidades.

Conclusiones: según la bibliografía consultada, la prediabetes es una situación de riesgo de desarrollo de DBT y complicaciones cardiovasculares por lo que es recomendable su búsqueda en pacientes de riesgo, y alentar medidas higiénico dietéticas, como también el tratamiento de las comorbilidades. Es más discutida la indicación de tratamiento farmacológico de esta alteración. El control adecuado de esta situación puede detener o retrasar el desarrollo de DBT.

Material y Métodos.

Se realizó en consultorio de Clínica Médica de Centro de Salud de la Ciudad de Rosario, un registro de pacientes que cumplían criterios diagnósticos de prediabetes mencionados previamente. Durante el seguimiento se realizaron los controles sugeridos por las asociaciones científicas de referencia (ADA, ALAD). En todos los casos detectados se adoptaron como intervención terapéutica las siguientes conductas orientadas a cambios en el estilo de vida: aproximación al peso óptimo, control de la TA y lípidos en los casos necesarios, ya sea con medidas higiénico dietéticas o con medidas farmacológicas, siempre se sugirió dejar de fumar.

A continuación voy a describir las características de la población estudiada, la metodología diagnóstica y la estrategia terapéutica.

A) Descripción de la población estudiada

1) Características epidemiológicas.

De los 22 pacientes, 16 son mujeres y 6 son hombres. La edad oscila entre 27 y 50 años con una media de 41. Previo a la inclusión en la serie en estudio 8 pacientes ya tenían controles previos, 5 por HTA y 3 por dislipemia.

La mayoría de los pacientes fueron de clase socioeconómica media y media baja.

2) **Antecedentes familiares:** se interrogó sobre antecedentes familiares de primer grado de **DBT, HTA dislipemia, enfermedad arterial periférica.**

De los 22 pacientes 6 tiene antecedentes de familiares de primer grado **diabéticos**, 12 lo niegan y 4 lo desconoce. 2 pacientes tienen antecedentes de familiares de primer grado **hipertensos**, 10 lo niegan y 10 lo desconocen. Cinco pacientes refirieron que sus padres padecían **dislipemia**. No se constataron casos de antecedentes familiares de **enfermedad arterial periférica** (ACV, aneurisma de aorta, enfermedad carotídea, arteriopatía periférica).

3) **Comorbilidades:** HTA, obesidad, dislipemia, síndrome metabólico.

3.1 **HTA:** se consideró HTA, según el JNC 7:

	TAS	y	TAD
Normal:	<120		<80 mmHg
Prehipertensión:	120-139	ó	80-89
HTA estadio I	140-159	ó	90-99
HTA estadio II	>159	ó	>99

De los 22 pacientes, 5 ya tenían diagnóstico de HTA, de los cuales 1 se controlaba con dieta y 4 con tratamiento farmacológico (enalapril). De los restantes 17 pacientes, 5 tuvieron controles superiores a 130/80. De estos últimos, 4 requirieron drogas para el control de la TA. Durante el seguimiento, sólo 2 de los 10 pacientes hipertensos controlaron sus valores de TA ($\leq 130/80$).

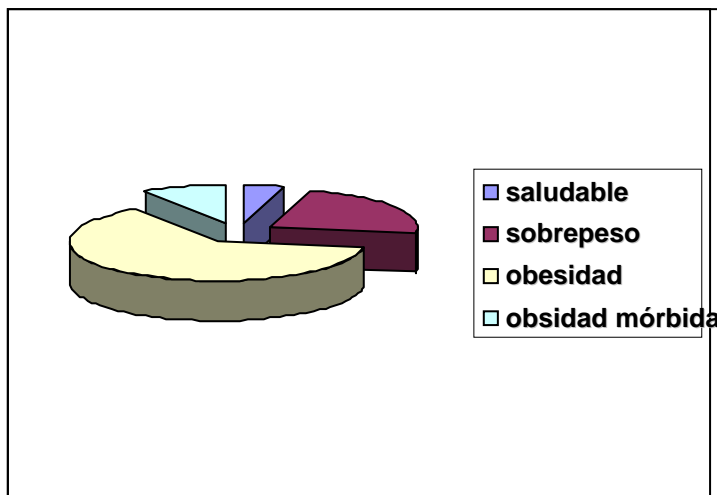
3.2 **Obesidad:** se consideró basado en índice de masa corporal (IMC), calculado por medio de la fórmula siguiente:

$$\text{Peso (kg) / altura (metros}^2\text{)}$$

Se considera los siguientes grados:

Saludable	20-25 kg/m ²
Sobrepeso	25-29.9 kg/m ²
Obesidad	30 ó más kg/m ²
Obesidad mórbida	40 ó más kg/m ²

De los 22 pacientes, 21 presentaban exceso de peso.



A todos se les sugirió dieta hiposódica e hipocalórica, y ejercicio regular. Ninguno fue tratado con fármacos porque no se encuentran en el formulario municipal. De los 21 pacientes con peso superior al esperado, 12 presentaron aumento de peso durante el seguimiento y el resto se mantuvo sin variaciones.

3.3 **Dislipemia:** se establecieron valores de corte según National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines.

Colesterol LDL

Óptimo	<100 mg/dl
Subóptimo	100-129

Colesterol total

Deseable	<200 mg/dl
Borderline	200-239

Borderline alto	130-159	Alto	>240
Alto	160-189		
Muy alto	>190		
Colesterol HDL		Triglicéridos	
Bajo	<40 mg/dl	Deseable	<150 mg/dl
Alto	>60	Borderline	150-199
		Alto	>200
		Muy alto	>500

A los 22 pacientes se les solicitó lipidograma en la primera consulta. Tres pacientes ya estaban en tratamiento por dislipemia, todos con atorvastatina 10 mg/día.

De los 19 pacientes restantes, 15 tuvieron alguna alteración del lipidograma durante el seguimiento de manera que en total 18 pacientes presentaron dislipemia. 15 tuvieron HDL bajo, 9 tuvieron TG elevados, y 10 tuvieron LDL alto. A todos se les propuso tratamiento dietético y ejercicio. De los 15 pacientes con nuevo diagnóstico de dislipemia, fue necesario agregar tratamiento en 11 pacientes (3 con fibratos y 8 con estatinas). Sólo 3 pacientes de los 14 que recibieron tratamiento farmacológico, normalizaron sus valores.

3.4 Síndrome metabólico : se estableció el diagnóstico en base a 3 de las 5 siguientes condiciones clínicas (16):

Obesidad abdominal: >102 cm en hombre; >88 cm en mujer.

HTA: TAS \geq 130; TAD \geq 85 mmHg.

Hipertrigliceridemia: \geq 150 mg/dl.

HDL <40 mg/dl (hombre); <50 mg/dl (mujer).

Hiper glucemia en ayunas: \geq 100 mg/dl.

4) **Tabaquismo**: la incidencia de tabaquismo fue del 54 %. No se observó durante el seguimiento, abandono del hábito tabáquico.

B)Estrategia diagnóstica

Como parte de la evaluación de rutina de los pacientes se controlaba en la primera consulta por chequeo de salud, talla, peso, perímetro de cintura, TA, presencia de várices en miembros inferiores, y el examen físico de rutina.

Se solicitaba siempre glucemia, perfil lipídico, orina completa, y según el caso o los antecedentes, se completaba con hemograma, función renal u otro análisis según antecedentes o preocupación del paciente.

Se lo citaba para el control cuando tuviese los resultados. En estos 22 casos la glucemia en ayunas resultó entre 100 y 125 por lo que se realizó un segundo examen repitiendo los valores

A todos los pacientes se les indicó monitoreo de TA 2 ó 3 veces a la semana, gratuita y en el Centro de salud, sin restricción horaria.

Se solicitó rutinariamente ECG.

C)Estrategia terapéutica

El primer paso con estos pacientes fue brindar información respecto de prediabetes y factores de riesgo cardiovascular, el pronóstico, las posibles complicaciones y las posibilidades terapéuticas. La estrategia se planteó siempre como preventiva. Al respecto resulta interesante una publicación de CDC, Self Reported and Risk Reduction Activities-2006 (15), en la cual se comunica que al menos un cuarto de la población de los EEUU presenta prediabetes pero sólo una cuarta parte conoce el diagnóstico y de ellos sólo la mitad intenta adecuar su estilo de vida.

Como se explicó anteriormente, en los casos correspondientes se comenzó tratamiento antihipertensivo y/o hipolipemiente, o se continuó con el mismo si ya venían en tratamiento.

Medidas no farmacológicas

Se recomendó adecuación del peso, intentando una pérdida de 5-7% del peso corporal. En un trabajo multidisciplinario con servicio de nutrición se planificó una **dieta** según recomendaciones de ALAD (8 y17), con **disminución de la ingesta energética** en 300-500 Kcal/día. La ingesta total de **lípidos** no debe superar el **25%** del valor energético total de la dieta, tratando de sustituir las grasas saturadas (que no debe superar el 7% de la ingesta calórica total) y trans, ya que ambos son los principales determinantes del LDL. Esta conducta reduce el riesgo de desarrollo de DBT tipo II (8). Con respecto a los **hidratos de carbono**, se debe mantener un aporte de **45-65%** del valor energético total, reduciendo el consumo de azúcares simples, como la sacarosa, que provee energía sin otro nutriente. Se debe promover el consumo de hidratos de carbono complejos. No está claro si el índice glucémico sería de utilidad en prediabetes. Los carbohidratos son fuente de energía, vitaminas, minerales y fibra, por ello no

se recomienda una dieta con bajo contenido de hidratos de carbono, pero se debe tener en cuenta que son los determinantes de la glucemia postprandial. Con respecto al consumo de **proteínas**, debe mantenerse en un **15-20%** del total de Kcal. Se debe promover el consumo de **fibra** en un valor de **15 g por cada 1000 kcal** ingeridas, en forma de cereales, legumbres, frutas y verduras. Se dieron pautas básicas sobre alimentos no recomendables, número de comidas y horario de las mismas, y adecuación de la dieta al horario de trabajo (18 y 19).

Siempre se recomendó la restricción en el consumo de sal y se desalentó el consumo de alcohol.

A los pacientes **tabaquistas** se les recomendó dejar de fumar. Se les recomendó goma de mascar o caramelos o parches con nicotina. En ningún caso pudieron comprar vareniclina.

A todos los pacientes, incluso aquel que tenía peso normal para la talla, se los alentó a realizar **ejercicio físico** (8), se les planteaba ejercicio aeróbico (caminar, correr, trotar, nadar), durante 45 minutos 3 ó 4 veces a la semana. Idealmente el ejercicio físico debe ser diario, y puede fraccionarse en etapas de 5 a 15 minutos hasta alcanzar el objetivo. Se planificó con profesores de gimnasia del Distrito Municipal (anexo al Centro de Salud) un programa gratuito de caminata en grupo para aumentar la adherencia, que de todos modos fue muy escasa.

Tratamiento de las comorbilidades

Siguiendo las recomendaciones de la American College of Endocrinology- Task Force on Pre Diabetes, se comenzó tratamiento con IECA o ARA II (estos últimos los autorizan en APS sólo en caso de intolerancia a los primeros) en pacientes con TA >130/80. Se controló periódicamente función renal e ionograma.

Según el caso se inició tratamiento con estatinas o fibratos. Nunca fue necesario tratamiento combinado. Previo al inicio se solicitó hepatograma y enzimas musculares.

Tratamiento farmacológico

Respecto del tratamiento farmacológico, conocemos las recomendaciones actuales de Am College of Endocrinology, que sugiere antiagregar a todo paciente con prediabetes siempre y cuando no tenga riesgo de sangrado. Así también, sugiere que la metformina y la acarbosa reducen el riesgo de DBT, y recomienda el orlistat para normalizar el peso.

Con respecto a la AAS, se decidió antiagregar a pacientes mayores de 40 años, que además de prediabetes, presentaban otros factores de riesgo cardiovascular, como HTA, obesidad, dislipemia.

En cuanto a los hipoglucemiantes orales, se decidió tratamiento con medidas higiénico dietéticas, y evaluar si mejoraban los valores de laboratorio. Esta decisión se tomó teniendo en cuenta las sugerencias de ADA – Standard of Medical Care in DBT (en Diabetes Care), que insiste en que el primer paso debe ser persuadir al paciente de mejorar el estilo de vida, ya que el tratamiento farmacológico no está exento de efectos adversos y no se ha demostrado el costo beneficio del mismo.

El orlistat no es autorizado en APS.

Objetivos a lograr en estos pacientes.

El primer objetivo debe ser **la detección** de pacientes que padecen esta alteración en todos aquellos en riesgo según lo estipulado al inicio de la presente puesta al día.

Los objetivos perseguidos en **el seguimiento** de pacientes con prediabetes son similares a los que uno intenta alcanzar en pacientes diabéticos. Si bien trabajos recientes han puesto en duda cuál es el valor de glucemia más conveniente, es recomendable mantener en estos pacientes valores inferiores a 100 apoyándonos en el tratamiento descrito. Los trabajos que buscan valores más laxos se han hecho en pacientes portadores de DBT II, y plantean que con control demasiado estricto de la glucemia y Hb A1c < 7 aumenta el riesgo de hipoglucemia pero no reduce de manera importante la incidencia de complicaciones a largo plazo.

Se debe perseguir también la normalización del peso, alcanzar una TA <= 130/80, y valores de lípidos similares (LDL <100, HDL >40 en hombres y > 50 en mujeres, TG <150). Actualmente la ADA plantea disminuir LDL un 40% independientemente del valor que presente. .

Estado actual del seguimiento de los pacientes

De acuerdo a ADA y Am College of Endocrinology, se planteó un seguimiento bianual de los pacientes. Se cita a los pacientes cada 6 meses, con la salvedad de que pueden consultar en cualquier momento, por dudas sobre el tratamiento, dieta, controles de TA, etc.

Cada seis meses se realizaba glucemia, HbA1c y lipidograma. Anualmente se solicitó PTOG y microalbuminuria. ADA recomienda HbA1c cada 6 meses a pacientes tratados con metformina o puede ser anual a pacientes sin tratamiento.

Conclusión

Los esfuerzos por detectar precozmente este trastorno y los controles para retrasar la evolución a prediabetes, se basan en los beneficios de retrasar la aparición de DBT y la necesidad de tratamiento, de proteger la célula beta, y tal vez prevenir las complicaciones microvasculares y cardiovasculares.

No queda duda sobre la asociación con la obesidad, por lo tanto este problema debe ser atacado en forma individual y poblacional en todos los grupos étnicos. Los cambios en el estilo de vida tienen repercusión en la progresión a DBT y en otros aspectos de la salud. De manera que son éstos los aspectos más importantes en el control de estos pacientes.

Surge la pregunta de si estamos frente a pacientes enfermos o pacientes con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad. Es difícil responder esto, pero sabemos con certeza que estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar DBT y trastornos CV, y contamos con medios para mejorar su pronóstico, por lo cual corresponde brindarles todos los medios disponibles y dejar de lado discusiones semánticas.

Con respecto al tratamiento, las modificaciones en el estilo de vida son, según la bibliografía, el método más eficaz para detener o enlentecer la evolución. Por otra parte, el tratamiento farmacológico siempre engloba riesgo de efectos adversos. Se recomienda el seguimiento estricto de la aparición de DBT, asegurando GA normal en pacientes con riesgo de enfermedad CV o enfermedad establecida, y el manejo agresivo de todos los factores de riesgo CV en pacientes con riesgo de DBT.

Prediabetes es un estado generalmente asintomático que representa riesgo actual y futuro de enfermedad cardiovascular y debe ser seguido y tratado en forma agresiva, generalmente con medidas higiénico dietéticas, para evitar o enlentecer su progresión.

BIBLIOGRAFIA

(1) The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000;23:1619-29.

(2) Diabetes Risk Calculator: A Simple Tool for Detecting Undiagnosed Diabetes and Prediabetes
Kenneth E. Heikes, PhD, David M. Eddy, MD, PhD Bhakti Arondekar, MBA, PhD and Leonard Schlessinger, PhD

(3) Prevention of type 2 Diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. Jaakatuomilehto, Finish Diabetes Prevention Study Group.

(4) *BMJ* 2009; 338: b880, b973

(5) International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34

(6) The DECODE study. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes Metab.* 2000 Sep;26(4):282-6.

7) Chiasson JL; STOP-NIDDM Trial Reserch Group: Acarbose por prevention of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002; 359: 2072-2077

8) Rosas Guzman J., Calles J.; Consenso de Prediabetes. ALAD.

9) Prof Bernard Zinman MD *The Lancet* 2010; 376: 103 - 111

Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study

10) AmirTirosh,DiabetesinYoungMen.NEnglJMed.2005;353:1454-62.

11) AU - Xiang AH; Peters RK; Kjos SL; Marroquin A; Goico J; Ochoa C; Kawakubo M; Buchanan TA
Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes.* 2006 Feb; 55(2):517-2

12) Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. WHO, Technical Report Series 916. Genova 2003.

13) Screening for DBT and prediabetes with A1C. *Diabetes Care* 33:2184-2189, 2010

14) Pleiotrocis effects of atorvastatin and fenofibrate in pre diabetes. *Diabetes Care* 33:2266-2270, 2010.

(15) Self Reported Prediabetes and Risk Reduction Activities—2006
American Diabetes Association.

(16) Aliberti K. *Circulation* 120 (16):1640-1645, 2009.

(17) *Am J Clin Nutr* 80:275-263,2004.

(18) Appel LJ, Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.

(19) Lichtenstein AH, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.

(20) *DIABETES*, vol 54, june 2005

(21)Wackers FJ: Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 27:1954–1961, 2004

(22)Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47:65–71, 2006

(23)Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus in the DIAD Study. *Diabetes Care* 2007

(24)*Diabetes Care*, vol 29, supplement I, Jan 2006.

(25) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed> Standards of Medical Care in Diabetes—2007

(26) American Diabetes Association

Diabetes Care, 2007

(27) Diagnóstico y manejo de prediabetes. ¿quiénes deben ser tratados y cuál es el tratamiento apropiado?

American College of Endocrinology. Task Force on prediabetes. 2008.

(28) Predicting risk of type 2 diabetes in England: prospective derivation and validation of QDScore. British Medical Journal, 2009

(29) B-Cell Function Across the Spectrum of Glucose Tolerance in Obese Youth
Diabetes, VOL.54, June 2005

(30) Clinical Risk Factors, DNA Variants and the Development of Type 2 Diabetes
N Engl J Med 359;21 nov20, 2008

(31) Fairchild D., MD, Mortality increase in Prediabetes. Circulation, June 20, 2007

(32) Young et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with diabetes II. JAMA.2009; 301: 1547-1555.

(33) Montori, MD. Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Time for an Evidence-Based About-Face? Annals Int Med.2009; 150(11)

(34) Mozaffarian, MD. Lifestyle Risk Factors and New-Onset Diabetes Mellitus in Older Adults The Cardiovascular Health Study Arch Intern Med. 2009; 169(8):798-807.

(35) Welborn TA, Wearne K. Cardiovascular and total mortality: 22 years result from de Helsinki study. . Diabetes Care. 1979; 2:154-160.

(36) Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials
The Lancet 2009; 373; 9677: 1765 - 1772

(37) Haffner SM, Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. JAMA 263:2893-2898, 1990

(38) DIABETES, vol 54

(39) Rosas Guzman J., Calles J.; Consenso de Prediabetes. ALAD

(40) De Fronzo R. Contributions of β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. 2006, Diabetes Care, Vol. 2

(41) Ferranini E. et al. Mode of Onset of Type 2 Diabetes from Normal or Impaired Glucose Tolerance. 2004, Diabetes, Vol. 53, págs. 160-165.

(42) Am J Med. 2008 Jun;121(6):519-24.

(43) ACT NOW, N Engl J Med 2011;364:1104-15

(44) De Fronzo, R. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. 2004, Int J Clin Pract, Vol. 58, págs. 9-21

(45) Reaven GM Role of insulin resistance in human disease. Diabetes

(46) Haffner, The Prediabetic Problem. J Diab Compl. 1997

(47) Am Coll of Endocrinology Consensus on Prediabetes, 2008

- (48) Coutinho M, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. *Diabetes Care*. 1999;22:233–240.
- (49) *Circulation*. 2007;116:151-157
- (50) Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance. *The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)*
- (51) High Fasting Plasma Insulin Is an Indicator of Coronary Heart Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients and Nondiabetic Subjects (*Arteriosclerosis and Thrombosis 1991;11:80-90*)
- (52) Haffner S., Stern M., Hazuda H., et al. Does the Clock for Coronary Heart Disease Start Ticking Before the Onset of Clinical Diabetes? 1990, Vol. 263, págs. 2893-1898.
- (53) Reaven. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*
- (54) Haffner, *Diabetes Care* 25:1129–1134, 2002
- (55) Self Reported Prediabetes and Risk Reduction Activities—2006 American Diabetes Association.
- (56) Consenso del Am College of Endocrinology, 2008
- (57) Rosas Guzman J., Calles J.; Consenso de Prediabetes. ALAD
- (58) Tuomilehto J et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50
- (59) DPP *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403
- (60) ADA & NIDDK. *Diab Care* 2002; 25:742-9
- (61) Ruiz, M, DBT, 4a edición.
- (62) *Hypertension*. 2006;47:296-308
- (63) ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585.
- (64) *Diabetes Care* 21:1720-1725, 1998