

Trastornos metabólicos asociados con la evolución hacia la diabetes mellitus tipo 2 en una población en riesgo

Metabolic disorders associated with the evolution to type 2 diabetes mellitus in a risk group

Roberto M. González Suárez^I; Pedro Perich Amador^{II}; Celeste Arranz Calzado^{III}

^I Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Endocrinología. Asistente. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Máster en Ciencias Biológicas. Investigador Auxiliar. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el estado clínico y metabólico de la población en riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es muy heterogéneo.

OBJETIVO: identificar los factores que influyen en la progresión hacia la diabetes en los subgrupos de pacientes con distintos tipos y gravedad de los trastornos metabólicos.

MÉTODOS: se realizó un estudio prospectivo en 209 sujetos en alto riesgo de progresión hacia la diabetes mellitus tipo 2 (antecedentes de trastornos de la tolerancia a la glucosa sin hiperglucemia en ayunas) para examinar los trastornos metabólicos que se asocian con la progresión hacia la diabetes. Se estudió la tolerancia a la glucosa, la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina al inicio del estudio y 2 años después.

RESULTADOS: se encontró que el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus dependía significativamente del grado de deterioro de la tolerancia a la glucosa presente en el estudio inicial (tolerancia a la glucosa normal, 10 %; tolerancia a la glucosa alterada, 14,6 %; tolerancia a la glucosa alterada + glucemia en ayunas alterada, 56,7 %). En el grupo con tolerancia a la glucosa normal el factor predictivo fundamental de evolución hacia la diabetes mellitus era la deficiencia de la respuesta insulinosecretora inicial (OR: 8,13; IC de 95 %; 1,83 a 36,0). En los sujetos con tolerancia a la glucosa alterada con glucemia en ayunas alterada y sin

esta, el factor determinante era la glucemia en ayunas (OR: 5,41; IC de 95 %; 2,15 a 13,6). La resistencia a la insulina no fue un factor predictivo significativo en ninguno de los subgrupos estudiados.

CONCLUSIONES: los trastornos de la glucemia posprandial en las etapas iniciales de la evolución de la diabetes mellitus tipo 2 son inconstantes o reversibles, y no son suficientes para basar su diagnóstico precoz y las actividades preventivas o terapéuticas. La aparición de glucemia en ayunas alterada marca el inicio de una etapa de progresión acelerada hacia la diabetes mellitus tipo 2, por lo que en este grupo es necesario intensificar las medidas para revertir o enlentecer el deterioro metabólico. En el grupo con alto riesgo de diabetes y tolerancia a la glucosa normal, el único factor metabólico identificado como marcador pronóstico de la progresión hacia la diabetes es la baja respuesta insulínica. Se recomienda incorporar la evaluación de la capacidad funcional de la célula beta para la detección precoz de personas en riesgo de padecer diabetes.

Palabras clave: diabetes mellitus no insulino dependiente, intolerancia a la glucosa, prueba de tolerancia a la glucosa, factores de riesgo, resistencia a la insulina, secreción de insulina disminuida, prevención de la diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada, glucemia en ayunas alterada.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the clinical and metabolic state of persons in risk of suffer type 2 diabetes mellitus (DM2) is very heterogeneous.

OBJECTIVE: to identify the factors influencing in progression to diabetes in subgroups of patients with different types and the severity of metabolic disorders.

METHODS: a prospective study was conducted in 209 subjects in high risk of progression to type 2 diabetes mellitus (backgrounds of disorders related to glucose tolerance without fasting hyperglycemia) to examine the metabolic disorders associating with progression to diabetes. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity were studied at onset and two years later.

RESULTS: we found that the risk to develop diabetes mellitus was in a significant dependence of the deterioration degree of glucose tolerance present in the initial study (normal glucose tolerance, 10 %; altered glucose tolerance, 14,6 %; altered glucose tolerance + altered fasting glycemia, 56,7 %). In the group with a normal glucose tolerance the fundamental predictive factor of evolution to diabetes mellitus was the failure of initial insulin secretory response (OR: 8,13; 95 % CI; 1,83 to 36,0). In the subjects with altered glucose tolerance with fasting altered glycemia and without it, determinant factor was the fasting glycemia (OR: 5,41; 95 % CI; 2,15 to 13,6). The insulin resistance was not a significant predictive factor in any study subgroups.

CONCLUSIONS: postprandial glycemia disorders in early stages of evolution to type 2 diabetes mellitus are changeable or reversible and insufficient to base its early diagnosis and the preventive or therapeutical activities. Appearance of an altered fasting glycemia is the onset of an accelerated progression stage to type 2 diabetes mellitus, thus, in this group it is necessary to intensify the measures to revert or slow the metabolic deterioration. In group with a high risk of diabetes and a normal glucose tolerance the only metabolic factor identified as a prognostic marker of progression to diabetes is the poor insulin-response. It is recommended to add the assessment of the functional ability of Beta-cell for the early detection of persons in risk of diabetes.

Key words: non-insulin dependence diabetes mellitus, glucose intolerance, glucose tolerance test, risk factors, insulin resistance, decreased insulin secretion, prevention of type 2 diabetes, altered glucose tolerance, fasting altered glycemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad caracterizada por el deterioro progresivo de múltiples funciones metabólicas que evoluciona hacia la pérdida del control de la glucemia.^{1,2} En grandes estudios prospectivos se ha podido establecer que la patogenia de la diabetes tipo 2 es la disminución progresiva de la función secretora de la célula beta del páncreas, lo que en presencia de resistencia tisular a esta hormona, los niveles de insulina circulantes no son suficientes para regular el metabolismo de modo adecuado.^{3,4}

En un estudio previo⁵ se encontró que los trastornos metabólicos de la población de personas que se encuentran en las etapas iniciales de la diabetes mellitus tipo 2 son heterogéneos, con distintos tipos y grados de afectación de la secreción de insulina, de la sensibilidad a la insulina y del deterioro del control de la glucemia, por lo que no existe un patrón uniforme de progresión hacia la diabetes y las intervenciones para interrumpir este proceso y prevenir la diabetes requieren un diagnóstico y tratamiento personalizado. En ese estudio también se encontró que en 22 % de la población que evolucionó hacia la diabetes, la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGo) del estudio inicial era normal, lo cual contrasta con los criterios actuales de la mayoría de los programas de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que están dirigidos a pacientes con algún grado de trastorno de la tolerancia a la glucosa (TG).^{6,7}

Actualmente se plantea que la prevención y el tratamiento de la DM2 no debe limitarse a la detección precoz y al control de los trastornos de la glucemia y debe identificar y corregir los múltiples trastornos metabólicos presentes en estas personas,^{8,9} por lo que la base del desarrollo de estas estrategias individuales de prevención y tratamiento de la DM2 es la comprensión de la etiología y la patofisiología de las etapas iniciales de la enfermedad en los distintos grupos de sujetos que presentan diferentes patrones de trastornos metabólicos y distintas vías de progresión hacia la diabetes manifiesta.¹⁰

En este estudio se examinó la progresión hacia la DM2 de una población en riesgo, con tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y secreción de insulina estimulada por glucosa normal o con distintos grados de afectación. El objetivo del estudio fue identificar cuáles serían los factores de riesgo y los trastornos que predicen el deterioro ulterior de la regulación de la glucemia en subpoblaciones seleccionadas de acuerdo con los trastornos metabólicos detectados en el estudio inicial, así como el papel de cada tipo de trastorno metabólico como marcador de progresión hacia la diabetes manifiesta, con la intención de adquirir información que ayude a diseñar intervenciones preventivas específicas para cada grupo.

MÉTODOS

El estudio se realizó en un grupo de 209 participantes en el programa de investigaciones de la diabetes inicial del Instituto Nacional de Endocrinología, seleccionados por presentar alto riesgo de DM. Los sujetos habían sido remitidos al Centro de Atención al Diabético (CAD) por presentar antecedentes de trastornos de la tolerancia a la glucosa. Se realizó un estudio inicial en el que se seleccionó el grupo de estudio con tolerancia a la glucosa normal (TGN) o alterada (TGA) de acuerdo con los criterios de la OMS.¹¹ A todos los pacientes no diabéticos se les recomendaron las medidas preventivas y dietéticas habituales y fueron remitidos para ser atendidos en las unidades de atención primaria de nuestro sistema de salud. Los participantes fueron citados 2 años después (mediana 27 meses IC [intervalo de confianza] de 95 %: 22 a 42 meses) para repetir el examen inicial.

Estudio metabólico y métodos analíticos: En el estudio inicial y en el evolutivo se examinaron los cambios de la glucemia y de la insulinemia durante una PTGo. La prueba se realizó después de 12 h de ayuno, para lo cual se les administró 75 g de glucosa en un volumen de 200 mL de agua, por vía oral. Se obtuvieron muestras de sangre para las determinaciones analíticas antes de la administración del estímulo y a los 30, 60, 120 y 180 min después de este. Se determinó la concentración de glucosa, insulina, durante la PTGo con los métodos en uso en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN).^{12,13} Los participantes fueron clasificados como de peso normal o bajo, y con sobrepeso u obesidad de acuerdo a si el índice de masa corporal¹⁴ era menor que 25, entre 25 y 29 y de 30 o más, respectivamente.

Los parámetros metabólicos relacionados con la homeostasis de la glucosa examinados fueron:

1. Tolerancia a la glucosa a partir de los valores de glucemia en ayunas, a las 2 h y del área total de glucosa, como parámetro integrador de los cambios de la glucemia durante toda la PTG (prueba de tolerancia a la glucosa), calculada por integración trapezoidal.¹⁵

2. Secreción de insulina en ayunas, a los 30 min, y durante toda la PTGo con el uso de los indicadores siguientes:

Insulinemia en ayunas (IO) en pmol/L.

Índice insulínogénico inicial (II0-30): cociente del incremento de la insulinemia a los 30 min en relación con el valor en ayunas entre el incremento de la glucemia en el mismo período.¹⁶

Índice insulínogénico a las 3 h (II 0-180): cociente del incremento de la insulinemia a los 180 min en relación con el valor en ayunas entre el incremento de la glucemia en el mismo período.¹⁷

Área total de insulina durante la prueba (ATI): calculada por integración trapezoidal de todos los valores.¹⁵

3. Sensibilidad a la insulina determinada con los índices:

Índice de resistencia a la insulina del modelo homeostático (RI HOMA). Calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina según el modelo propuesto por *Matthews* y otros,¹⁸ de acuerdo con la fórmula $RI = (insulina \times glucosa) / 22,5$. La insulinemia se expresa en microunidades por mililitro y la glucemia en milimoles/L.

Índice de Belfiore en ayunas y a las 2 y 3 h (Bel 0 -2 H, Bel 0 3H) calculado como: $(BELt) = (2/[I/I_n \times G/G_n] - 1)$. Donde I/I_n y G/G_n representan el área entre 0 y 2 h, o 3 h, según corresponda, de los valores de insulina o la glucosa durante la PTG, divididos por un valor de referencia calculado de la misma manera en una población de referencia supuestamente normal.¹⁹

Procesamiento e interpretación de los datos

Como los valores de las determinaciones de insulina, tanto en ayunas como durante las pruebas de estimulación, y las variables relacionadas con la insulinemia, presentaron una distribución asimétrica en las poblaciones estudiadas, se prefirió el empleo de la mediana y el rango entre los percentiles 10 y 90, en lugar de la media y la desviación estándar, para la presentación de sus resultados. Igualmente se emplearon métodos no paramétricos para los análisis estadísticos de las variables relacionadas con la insulinemia. La comparación de poblaciones se realizó por el método de Mann Whitney.²⁰

Entre los múltiples indicadores propuestos en la literatura^{21,22} se escogieron los de sensibilidad y de secreción que cubrieran todo el período de la PTGo, desde la situación en ayunas hasta los resultados globales de la prueba y que en estudios previos mostraron mayor valor pronóstico de evolución hacia la diabetes, para poder evaluar los trastornos de la respuesta secretora inicial y total, así como los trastornos de la sensibilidad a la insulina hepática y muscular que se expresan en distintos momentos de la PTGo.^{23,24}

Los puntos de corte se basaron en criterios de interpretación de los indicadores de secreción y sensibilidad a la insulina, previamente presentados^{25,26} y definidos a partir de los resultados obtenidos en un grupo de referencia de sujetos de peso normal y no diabéticos.

Los factores clínicos y metabólicos de riesgo de progresión hacia la diabetes examinados fueron:

1. Características personales: edad, sexo, el sobrepeso o la obesidad, los antecedentes familiares de diabetes y el hábito de fumar.
2. Gravedad del deterioro de la tolerancia a la glucosa (glucemia en ayunas igual o mayor que 5,6 mmol/L, glucemia a la segunda hora de la PTGo mayor que 10 mmol/L, área total de glucosa durante las 3 h de la PTGo mayor que 1 800).
3. Secreción de insulina disminuida en ayunas o durante la PTGo (insulinemia en ayunas menor que 58 mmol/L, índice insulínogénico a los 30 min menor que 82, índice insulínogénico a las 3 h menor que 130 y área total de insulina menor de 50).
4. Resistencia a la insulina en ayunas o durante la PTGo (índice de resistencia a la insulina HOMA mayor de 3,2, índice de sensibilidad a la insulina de Belfiore a las 2 h menor que 0,78 y a las 3 h menor que 0,8).

Se calculó el *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza de 95 % (IC de 95 %) de progresión hacia la diabetes, a partir de la relación entre la frecuencia de diabéticos encontrada en el estudio evolutivo en los grupos de sujetos con los factores de riesgo evaluados y sin esto. Todo el procesamiento de los datos se

realizó con el programa SPSS versión 11,5 y se consideró que había significación estadística cuando el valor de p era menor que 0,05.²⁰

RESULTADOS

El grupo de estudio estaba constituido por 209 sujetos con edades comprendidas entre 20 y 83 años (promedio 50; DE 13 años), de los cuales 150 (72 %) eran mujeres. El índice de masa corporal (IMC) promedio era 29 (DE 5,4), 73 % presentaba sobrepeso u obesidad (IMC 25 o mayor). En la tabla 1 se presentan las características de los sujetos estudiados de acuerdo con el grado de deterioro de la tolerancia a la glucosa que presentaban en el estudio inicial. Las características generales (edad, distribución por sexo, IMC, antecedentes familiares de DM y hábito de fumar) de los tres grupos eran similares.

Tabla 1. Características generales de la población estudiada clasificada según el trastorno de la tolerancia a la glucosa diagnosticado en el estudio inicial

	Tolerancia a la glucosa normal	Tolerancia a la glucosa alterada	Tolerancia a la glucosa y glucemia en ayunas y alteradas
N	90	89	30
Edad (años) (+)	48,3 (14,1)	52,2 (12,0)	49,9 (12,8)
Sexo (F/M) (++)	66/30 (66 %/33 %)	68/21 (76 %/24 %)	22/8 (73 %/27 %)
IMC (+)	28,4 (5,0)	29,5 (5,8)	29,1 (5,6)
Hábito de fumar (++)	25 (27,8 %)	28 (31,5 %)	10 (33,3 %)
Antecedentes familiares de DM (++)	58 (64,4 %)	53 (59,6 %)	21 (70,0 %)
Tiempo de evolución (meses) (+)	29,3 (8,4)	30,1(7,7)	31,1(6,3)
Diabetes en el estudio evolutivo (++)	9/90 (10 %)	13/89 (14,6 %)	17/30 (56,7 %) (+++)

(+): media y desviación estándar; (++): número de casos y porcentaje entre paréntesis; (+++): prueba de chi cuadrado, p menor que 0,05 comparado con los otros dos grupos.

En el estudio evolutivo realizado aproximadamente 2 años después se encontró que 39 sujetos (18,7 %) eran diabéticos. La progresión hacia la diabetes estaba relacionada significativamente con la glucemia en ayunas en el estudio inicial (menos de 5,6 mmol/L 15/144 [10,4 %], de 5,6 a 7,0 mmol/L 24/65 [36,9 %] chi cuadrado p menor que 0,0001), por lo tanto, en los estudios subsiguientes los factores asociados a la evolución hacia la diabetes se examinaron por separado en los sujetos con TGN y en los dos subgrupos con TGA (con glucemia en ayunas normal y glucemia en ayunas alterada [GAA]). Se encontró que el riesgo de desarrollo de DM fue diferente en estos tres grupos (TGN 10 %, TGA 14,6 %, TGA+GAA 56,7 %) (tabla 1). La frecuencia de casos que evolucionaron hacia la DM2 en los grupos con TGN y con TGA (sin GAA) fueron similares (chi cuadrado 0,881 p= 0,348). En el grupo con TGN al inicio 25/90 (27,8 %) presentaron TGA en el estudio evolutivo, mientras que la PTGo regresó a valores normales a los 2 años

en 36/89 (40,4 %) del grupo con TGA (sin GAA) y solo en 7/30 (23,3 %) de los del grupo con GAA.

En la [tabla 2](#) se presentan los parámetros metabólicos examinados en el estudio inicial en el grupo de sujetos estudiados clasificados por el estado de la TG. Los valores de glucemia en ayunas y a las 2 h, además del área total de glucosa durante la PTG en los tres grupos se corresponden con la clasificación realizada según el deterioro de la TG. La secreción de insulina inicial medida por el índice insulinogénico a los 30 min, y a los 180 min, fue significativamente superior en el grupo con TGN que en los dos grupos con TGA. El grupo con TGA y glucemia en ayunas normal presentó menor sensibilidad a la insulina en ayunas que el grupo con TGN; mientras que el grupo con TGA + GAA tuvo una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina, en comparación con el grupo con TGN, en el período de 0 a 2 h y de 0 a 3 h durante la PTGo.

Tabla 2. Indicadores de tolerancia a la glucosa, secreción de insulina y sensibilidad a la insulina en el examen inicial en la población estudiada clasificada según el trastorno de la tolerancia a la glucosa diagnosticado en el estudio inicial

	Tolerancia a la glucosa normal	Tolerancia a la glucosa alterada	Glucemia en ayunas y tolerancia a la glucosa alterada
N	90	89	30
Glucemia en ayunas(+)	4,74 (0,75)	5,09 (0,62) (++)	6,47(0,26) (++)
Glucemia a las 2 h (+)	6,11 (1,33)	9,28 (0,98) (++)	9,00 (1,08) (++)
ATG (x 1 000)(+)	1,17 (0,24)	1,54 (0,16) (++)	1,61 (0,18) (++)
Insulinemia en ayunas	118 (49 a 369)	131 (49 a 409)	125 (59 a 529)
II (0-30) (+)	169 (32 a 446)	79 (14 a 204) (++)	57 (0 a 204) (++)
II (0-180) (+)	230 (22 a 970)	132 (53 a 335) (++)	146 (41 a 429) (++)
ATI (x 1000)	112 (51 a 220)	110 (52 a 237)	74 (26 a 214)
IR (HOMA)	3,38 (1,21 a 11,16)	3,94 (1,47 a 12,63)	5,09 (1,93 a 21,03) (++)
Índice Belfiore en ayunas	0,87 (0,38 a 1,37)	0,80 (0,34 a 1,28)	0,68 (0,23 a 1,16) (++)
Índice Belfiore 0-2 h (+)	0,74 (0,37 a 1,32)	0,53 (0,28 a 1,00) (++)	0,66 (0,28 a 1,19)
Índice Belfiore 0-3 h (+)	0,72 (0,42 a 1,22)	0,62 (0,34 a 1,02) (++)	0,76 (0,34 a 1,28)

Media y desviación estándar de los indicadores de la tolerancia a la glucosa. Los de la insulinemia se expresan como la mediana y el rango entre el percentil 10 y el 90; (+): prueba de Kruskal-Wallis, p menor que 0,05 para comparar los grupos con trastornos metabólicos entre sí;

(++) : prueba de Mann- Whitney, p menor que 0,05 comparado con los valores del grupo con TGN.

En la tabla 3 se muestran los parámetros evolutivos de la población clasificada por el estado de la TG y el tipo de trastorno metabólico detectado al inicio. Ninguno de los sujetos estudiados con sensibilidad a la insulina y secreción de insulina normal en el estudio inicial evolucionó hacia la diabetes. En la población general la frecuencia de sujetos en los que evolucionó la DM2 fue superior en los grupos con baja secreción de insulina, con resistencia a esta o no; no obstante, esa diferencia solo alcanzó significación estadística en el grupo con TGN.

Tabla 3. Progresión hacia la diabetes de acuerdo con el trastorno metabólico diagnosticado en el estudio inicial

	Tolerancia a la glucosa normal (+)	Tolerancia a la glucosa alterada	Tolerancia a la glucosa alterada + glucemia en ayunas alterada	Total
Sensibilidad y secreción de insulina normal	0/30	0/7	0/1	0/38
Baja respuesta insulínica	3/10 (30 %)	4/25 (16 %)	3/5 (60 %)	10/40 (25 %)
Resistencia a la insulina	3/38 (7,9 %)	7/37 (18,9 %)	5/10 (50 %)	15/85 (17,6 %)
Ambos trastornos	3/12 (25 %)	2/20 (10 %)	9/14 (64,3 %)	14/46 (30,4 %)
Total	9/90 (10 %)	13/89 (14,6 %)	17/30 (56,7 %)	39/209 (18,7 %)

Diabetes mellitus en el estudio evolutivo/número de casos con esa condición; % de afectados entre paréntesis; (+): p menor que 0,05 en la prueba de chi cuadrado del análisis de la frecuencia de progresión hacia la diabetes en los cuatro grupos.

En la [tabla 4](#) se observa que los factores asociados significativamente con la evolución hacia la diabetes en el grupo con TGN fueron el sobrepeso, la edad mayor de 60 años y la baja respuesta insulínica medida a los 30 min durante la PTGo. En el grupo con TGA+GAA resultaron la obesidad y el hábito de fumar. En el grupo con TGA sin hiperglucemia en ayunas no se pudieron identificar factores clínicos o metabólicos asociados significativamente con la progresión hacia la DM2.

Tabla 4A. Factores clínicos asociados al riesgo de progresión hacia la diabetes (*)

Factor de riesgo	Tolerancia a la glucosa normal	Tolerancia a la glucosa alterada	Glucemia en ayunas y tolerancia a la glucosa, alteradas	Total
Edad > 45 años	8/52 (15,4 %) [6,72; 0,89 a 56,3]	12/67 (17,9 %) [4,58; 0,56 a 37,5]	10/17 (58,8 %) [1,22; 0,29 a 5,26]	30/136 (22,1 %) [2,01; 0,89 a 4,51]
Edad > 60 años	6/23 (26,1 %) [7,50; 1,71 a 33,3] (+)	2/23 (8,7 %) [0,48; 0,10 a 2,33]	4/6 (66,7 %) [1,70; 0,30 a 11,1]	12/52 (23,1 %) [1,44; 0,67 a 3,11]
Sexo femenino	5/60 (8,3 %) [0,59; 0,15 a	11/68 (16,2 %)	12/22 (54,5 %)	30/136 (22,1 %)

	2,38]	[1,83; 0,37 a 9,02]	[0,72; 0,14 a 3,78]	[2,01; 0,89 a 4,51]
IMC> 25	9/70 (12,9 %) [1,15; 1,05 a 1,26](+)	10/70 (14,3 %) [0,98; 0,79 a 1,22]	13/23 (56,5 %) [0,99; 0,37 a 2,61]	32/163 (19,6 %) [1,36; 0,56 a 3,23]
IMC> 30	4/27 (14,8 %) [2,02; 0,50 a 8,19]	6/35 (17,1 %) [1,39; 0,43 a 4,54]	11/14 (78,6 %) [6,11; 1,20 a 31,2] (+)	21/76 (27,6 %) [2,44; 1,20 a 4,95] (+)
Hábito de fumar	3/25 (12,0 %) [1,34; 0,31 a 5,83]	6/28 (21,4 %) [2,10; 0,64 a 6,97]	9/10 (90,0 %) [13,5; 1,42 a 128] (+)	18/63 (28,6 %) [2,38; 1,16 a 4,87] (+)
Antecedentes familiares de diabetes	7/58 (12,1 %) [2,06; 0,40 a 10,6]	7/53 (13,2 %) [0,76; 0,23 a 2,46]	10/21 (47,6 %) [0,26; 0,04 a 1,56]	24/132 (18,2 %) [0,919; 0,45 a 1,88]

(*): diabéticos en el estudio evolutivo/participantes con el factor;
(% con mala evolución) [OR; IC de 95 %]; (+)OR con significación estadística.

Tabla 4B. Factores metabólicos asociados al riesgo de progresión hacia la diabetes

Factor de riesgo	Tolerancia a la glucosa normal	Tolerancia a la glucosa alterada	Glucemia en ayunas y tolerancia a la glucosa, alteradas	Total
Glucemia en ayunas > 5,6 mm/L	2/13 (15,4 %) [1,82; 0,33 a 9,90]	5/22 (22,7 %) [2,17; 0,63 a 7,51]	17/30 (56,7 %)	24/65 (36,8 %) [5,03; 2,41 a 10,5](+)
ATG > 1600	1/3 (33,0 %) [4,94; 0,40 a 60,6]	5/30 (16,7 %) [1,27; 0,38 a 4,30]	11/17 (64,7 %) [2,13; 0,50 a 9,36]	17/50 (34,1 %) [3,20; 1,53 a 6,71] (+)
Insulinemia en ayunas baja	2/15 (13,3 %) [1,50; 0,28 a 8,02]	1/12 (13,6 %) [0,86; 0,26 a 4,18]	3/5 (60,0 %) [1,18; 0,17 a 8,33]	6/32 (18,8 %) [1,01; 0,38 a 2,64]
II (0-30) Bajo	6/22 (27,3 %) [8,13; 1,83 a 36,0] (+)	6/45 (13,3 %) [0,81; 0,25 a 2,65]	12/19 (63,2 %) [2,06; 0,46 a 9,30]	24/86 (27,9 %) [2,79; 1,36 a 8,70] (+)
II (0-180) Bajo	2/22 (9,1 %) [0,87; 0,17 a 4,84]	6/44 (31,0 %) [0,86; 0,26 a 2,79]	9/13 (69,2 %) [2,53; 0,56 a 11,5]	17/79 (21,5 %) [1,35; 0,68 a 5,20]
ATI Baja	1/8 (12,5 %) [1,32; 0,14 a 12,2]	0/7 (- %)	5/6 (83,3 %) [5,00; 0,51 a 49,4]	6/21 (28,6 %) [1,88; 0,68 a 5,20]
IR HOMA Alto	6/50 (12,0 %) [1,68; 0,39 a 1,19]	9/57 (15,8 %) [1,31; 0,37 a 4,66]	14/24 (58,3 %) [1,40; 0,23 a 8,42]	29/131 (22,1 %) [1,93; 0,89 a 4,22]
Índice Belfiore en ayunas bajo	6/50 (12,0 %) [1,68; 0,39 a 7,19]	9/56 (16,1 %) [1,39; 0,39 a 4,92]	14/24 (58,3 %) [1,40; 0,23 a 8,42]	29/130 (22,3 %) [1,98; 0,91 a 4,33]
Índice Belfiore 0-2 h bajo	6/48 (12,5 %) [1,86; 0,43 a 7,94]	10/62 (16,1 %) [1,54; 0,39 a 6,10]	11/20 (55,0 %) [0,82; 0,17 a 3,81]	27/130 (20,8 %) [1,46; 0,69 a 3,09]
Índice Belfiore 0-3 h bajo	6/51 (11,8 %) [1,60; 0,37 a 6,85]	11/63 (17,5 %) [2,54; 0,52 a 12,4]	9/18 (50,0 %) [0,50; 0,11 a 2,27]	26/132 (19,7 %) [1,21; 0,58 a 2,52]

(*): diabéticos en el estudio evolutivo/participantes con el factor (% con mala evolución); [OR; IC de 95 %]; (+): OR con significación estadística

En todos los participantes con TGA, con GAA y sin esta, el riesgo de evolución hacia la diabetes cuando la glucemia era mayor que 5,6 mmol/L fue altamente significativo (OR: 5,41; IC de 95 %; 2,15 a 13,6), mientras que la baja respuesta insulínica inicial medida por el II 0-30 (índice insulinogénico inicial) no constituyó un riesgo con significación estadística (OR: 1,40; IC del 95 %; 0,61 a 3,25). Estos resultados fueron diametralmente diferentes a los encontrados en la población con TGN en el estudio inicial.

DISCUSIÓN

La población estudiada se corresponde con el grupo de riesgo de padecer DM2 definido en el segundo reporte de 1980 del grupo de expertos de la OMS,²⁷ como personas "con tolerancia a la glucosa alterada previa". Esto explica la alta incidencia de participantes con una evolución desfavorable de la TG, que fueron diagnosticados como diabéticos en el estudio evolutivo (18,7 %) en toda la población o con TGA en el grupo que al inicio presentaban TGN (27,8 %), en el relativamente breve período de seguimiento de este estudio. De igual forma explica la gran variabilidad de la TG entre los dos estudios detectada en los participantes, lo que se manifiesta por el regreso a valores normales de la PTGo en más de 40 % de los pacientes con TGA sin GAA. Estos resultados indican que ese grupo con tolerancia a la glucosa alterada previa constituye una población en proceso de deterioro de la regulación de la glucemia, en el que la glucemia posprandial percibida durante la PTG fluctúa ampliamente y que por ese carácter fluctuante no es un buen marcador pronóstico. En esta etapa el estado de la tolerancia a la glucosa en un momento determinado depende del precario balance entre una función secretora de insulina que se deteriora de modo progresivo y de la variable sensibilidad a la insulina presente en el momento del estudio, lo cual depende de la alimentación, la adiposidad y del grado de sedentarismo, entre otros factores.^{2,3,28-30}

La información actual sobre los mecanismos involucrados en la progresión hacia la diabetes, no permite establecer si las personas con TGN desarrollan directamente diabetes o pasan por un período de TGA o GAA antes de que se establezca una hiperglucemia en ayunas que requiere tratamiento para revertirla. Tampoco está bien establecido si la TGA y la GAA son dos etapas de un proceso continuo que conduce desde la TGN a la DM2, o si son dos fenotipos diferentes de deterioro de la tolerancia a la glucosa.¹ Hay estudios prospectivos, los cuales sugieren que la TGA y la GAA no son etapas obligadas en la progresión hacia la DM2 y que hay diversas vías que conducen hacia la enfermedad manifiesta.^{1,3,4,31} No obstante, la respuesta a estas interrogantes la darán estudios prospectivos de larga duración y con una vigilancia estricta y frecuente de todos los factores clínicos y metabólicos involucrados en el fenómeno.

Los resultados del presente trabajo sugieren que el incremento de la glucemia en ayunas manifiesta un desplazamiento grave del equilibrio entre las necesidades exageradas de insulina que plantea la resistencia a la insulina y la capacidad secretora de la célula beta. Esto origina que en el grupo con GAA el regreso a una PTG normal fue mucho menos frecuente (23,3 %) y la progresión hacia la DM2 se triplica en relación con la de los otros dos grupos. Estos resultados sugieren que la aparición de hiperglucemia en ayunas marca el inicio de una etapa de progresión

acelerada hacia la diabetes manifiesta; que justifican intensificar las medidas terapéuticas en los pacientes con GAA, en los que el tratamiento de la resistencia a la insulina presente en cerca de 50 % (14/30) de los pacientes pudiera todavía detener o enlentecer este proceso,^{32,33} y en general apoya el uso de criterios más estrictos (5,6 mmol/L) para definir el límite de la glucemia en ayunas normal.³⁴

Es notable que aunque en el análisis del total de la población estudiada se puede identificar la hiperglucemia en ayunas o a lo largo de la PTG (ATG [área total de glucosa]) y a la baja respuesta insulínica inicial como los factores de riesgo de progresión hacia la DM2, al examinar esta asociación en cada grupo de acuerdo al estado de la TG inicial (tabla 4) se encuentra que en el grupo con TGA los altos niveles de glucosa circulantes son los factores de riesgo fundamentales, entre los estudiados, que junto con la obesidad y el hábito de fumar, impulsan el deterioro de la TG, independientemente del estado de la secreción de insulina y de la sensibilidad a esta. En el grupo con TGN, por el contrario, el único factor metabólico identificado es la baja respuesta insulínica y aparecen como factores de riesgo significativos el sobrepeso y la edad mayor de 60 años, que no se encontraban en los otros grupos; esto sugiere que las intervenciones para la prevención de la DM no deben dirigirse solo a las personas con hiperglucemia en ayunas o posprandial,^{3,4,5,28} y que la investigación de la capacidad funcional de la célula beta puede ser un medio efectivo de detección precoz de las personas en riesgo de padecer diabetes.^{28,35}

En este estudio se han puesto además de manifiesto notables diferencias entre los pacientes con TGA, con GAA y sin esta, que merecen un análisis más detallado. Se ha planteado que cada uno de los trastornos de la tolerancia a la glucosa, la GAA y la TGA responden a un trastorno particular de la sensibilidad a la insulina.³⁶⁻³⁸ En la población cubana, el grupo con GAA comparado con el grupo con TGN, presenta una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina en ayunas, mientras que la diferencia del grupo con TGA sin GAA es con la sensibilidad a la insulina medida a las 2 y 3 h. El riesgo de progresión hacia la diabetes y la frecuencia de mejoría de la TG en el estudio evolutivo también fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. Por otra parte, en el grupo con TGA sin GAA no se pudieron identificar factores asociados a la secreción de insulina o a la sensibilidad a la insulina asociados a la progresión hacia la diabetes. Este resultado es difícil atribuirlo a que en este grupo los factores que determinan la progresión hacia la diabetes no estaban entre los examinados en este estudio, porque en toda la población estudiada no se encontró ningún participante con valores normales de secreción de insulina y de sensibilidad a la insulina que evolucionara hacia la diabetes. Es más probable que el tamaño de la muestra y el número de pacientes que evolucionó hacia la diabetes no fue suficiente para poner de manifiesto el papel de alguno de los factores estudiados.

Se identificó al hábito de fumar como un factor de riesgo de evolución hacia la diabetes en esta población. Está comprobado que los fumadores presentan un incremento del riesgo de padecer de diabetes, además, el hábito de fumar incrementa los trastornos clínicos y metabólicos que acompañan a la diabetes, como las enfermedades cardiovasculares y renales.³⁹ Se ha recomendado que el abandono del consumo de tabaco se asocie al incremento de la actividad física y a la alimentación saludable como medidas para prevenir la diabetes, también para contrarrestar el aumento del peso corporal que generalmente ocurre en los que dejan de fumar y que aumentaría el riesgo metabólico.⁴⁰

Los resultados anteriores sugieren que en esta etapa de la evolución de la DM2, los trastornos de la regulación de la glucemia posprandial, previos al desarrollo de una hiperglucemia en ayunas, son inconstantes, fluctuantes o reversibles, y que no son

una base firme, por sí solos, para el diagnóstico precoz y las actividades preventivas o terapéuticas en la DM2.⁹ En consecuencia, cualquier estrategia para prevenir la morbilidad y mortalidad por diabetes, para que sea efectiva, debe incidir en el proceso patogénico lo más precozmente posible, por lo que es necesario trasladar las medidas de detección y tratamiento precoz de los trastornos metabólicos de la DM2 a las etapas iniciales de la enfermedad, antes de que se inicie el deterioro de la regulación de la glucemia en ayunas. Igualmente se debe considerar que la diabetes primariamente es una disfunción de la célula beta, por lo que para su detección precoz es necesario incorporar, junto con los cambios de la glucemia, el estudio de la actividad funcional de la célula beta como indicador de riesgo y factor pronóstico de la evolución hacia la diabetes.

Se concluye que el único factor metabólico identificado como marcador pronóstico de la progresión hacia la diabetes en el grupo con alto riesgo de diabetes y TGN es la baja respuesta insulínica y en los pacientes con TGA es la glucemia en ayunas.

Los trastornos de la glucemia posprandial en las etapas iniciales de la evolución de la DM2, no son suficientes para basar el diagnóstico precoz y las actividades preventivas o terapéuticas en la DM2.

La GAA constituye un marcador del inicio de una etapa de progresión acelerada hacia la DM2.

Se recomienda que las intervenciones para la prevención de la DM no deben dirigirse solo a las personas con hiperglucemia en ayunas o posprandial, y la investigación de la capacidad funcional de la célula beta puede ser un medio efectivo de detección precoz de las personas en riesgo de padecer diabetes.

Es necesario intensificar las medidas preventivas y terapéuticas de los pacientes con GAA, en los que el tratamiento de la resistencia a la insulina pudiera todavía revertir o enlentecer la progresión hacia la DM2.

El abandono del consumo de tabaco debe formar parte, junto con la actividad física y la alimentación saludable, de las medidas para prevenir la diabetes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonseca VA. Defining and characterising the progression of type 2 diabetes. *British J Diabetes & Vascular Dis.* 2008;8:S3-S9.
2. Cali AM, Man CD, Cobelli C. Primary defects in Beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care.* 2009;32:456-61.
3. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore longitudinal study of aging. *Diabetes* 2003;52:1475-84.
4. Færch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: The Inter99 Study. *Diabetes Care.* 2009;32:439-44.

5. González Suárez RM, Perich Amador P, Arranz Calzado C. Heterogeneidad de los trastornos metabólicos de las etapas iniciales de la diabetes mellitus 2. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2009 [citado 20 Sep 2009];20(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000100003&lng=es&nrm=iso
6. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007;334:299-308.
7. Davidson MB, Landsman PB, Vendrame AF, Gottlieb PA. Prediabetes: prediction and prevention trials. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33:75-92.
8. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58:773-94.
9. González Suárez RM. Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes. Rev Cubana Endocrinol. 2009;20:40-50.
10. Færch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia. 2009;52:1714-23.
11. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-97.
12. Barham D, Trinder P. GOD-PAP. Analyst. 1972;97:142-5.
13. Arranz C, González R. Utilización de un método para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. Rev Cubana Invest Biomed. 1988;7:150-6.
14. Benuke AR. New concepts in height relationships in obesity. Cap. 3. Philadelphia: Ed. M. L. Wilson; 1972.
15. Trout KK, Tkacs CH. Methods of measuring insulin sensitivity. Biol Res Nurs. 2007;8:305.
16. Matsumoto K, Yamaguchi Y, Miyake S, Akasawa S, Yano M, Tominaga Y. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese subjects. Diabetes Care. 1997;20:1562-68.
17. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. Am J Epidemiol. 2000;151:190-8.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-9.

19. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 1998;63:134-41.
20. Armitage P. *Statistical methods in medical research.* Oxford: Blackwell Scientific Pub; 1972. p. 112.
21. Hanley AJG, Williams K, Gonzalez C. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance. Combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 2003;52:463-9.
22. Mari A, Pacini G, Brazzale AR. Comparative evaluation of simple insulin sensitivity methods based on the oral glucose tolerance test. *Diabetologia.* 2005;48:748-51.
23. M Abdul-Ghani, Williams K, Defronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2007;30:1544-8.
24. Shaham O, Wei R, Wang TJ, Ricciardi C, Lewis GD, Vasan RS, et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity. *Molecular Systems Biology.* 2008;4:1-9.
25. González Suárez RM, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Estudio en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. *Rev Cub Endocrinol.* 2000;11:23-30.
26. González Suárez RM, Arranz Calzado MC, Perich Amador P. Trastornos de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa en la diabetes inicial. *Rev Cub Endocrinol.* 2000;11(2):69-77.
27. OMS. Comité de Expertos. *Diabetes sacarina.* Ginebra: OMS; 1980. (Serie de Informes Técnicos No. 646)
28. Kahn SE, Zraika S, Utzschneider KM, Hull RL. The Beta cell lesion in type 2 diabetes: there has to be a primary functional abnormality. *Diabetologia.* 2009;52:1003-12.
29. Festa A, Williams K, D'Agostino R, Wagenknecht LE, Haffner SM. The natural course of Beta cell function in nondiabetic and diabetic individuals in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study Diabetes.* 2006;55:1114-20.
30. Goran MI, Lane C, Toledo-Corral C, Weigensberg MJ. Persistence of prediabetes in overweight and obese hispanic children. Association with progressive insulin resistance, poor Beta-cell function, and increasing visceral fat. *Diabetes.* 2008;57:3007-12.
31. Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al. The prevention of type 2 diabetes, Diabetes Prevention Program Research Group, Nature Clinical Practice. *Endocrinol Metabolism.* 2008;4:382-93.
32. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in

people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299-308.

33. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves Beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest*. 1997;100:530-7.

34. American Diabetes Association. Position Statement: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5-S10.

35. Prentki M, Nolan CN. Islet Beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116:180-212.

36. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeften T, Szoke E, Mitrakou A. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 2006;29:1909-14.

37. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of Beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29:1130-9.

38. Kim SH, Reaven GM. Isolated impaired fasting glucose and peripheral insulin sensitivity. Not a simple relationship. *Diabetes Care* 2008;31:347-52.

39. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009;85:4-13.

40. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2004;109(25):3244-55.

Recibido: 29 de febrero de 2010.

Aprobado: 13 de mayo de 2010.

Dr. *Roberto González*. Instituto Nacional de Endocrinología. Zapata y D, CP 10 400. Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: mcara@infomed.sld.cu