

## **Aspectos epidemiológicos de la prediabetes, diagnóstico y clasificación**

### **Epidemiological characteristics of prediabetes, diagnosis and classification**

**Oscar Díaz Díaz,<sup>I</sup> Eduardo Cabrera Rode,<sup>II</sup> Neraldo Orlandi González,<sup>III</sup>  
Manuel de Jesús Araña Rosaínz,<sup>IV</sup> Oscar Díaz Horta<sup>V</sup>**

<sup>I</sup>Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular. Director del Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup>Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Endocrinología. Investigador Agregado. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup>Especialista de II Grado en Inmunología. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup>Doctor en Ciencias Biológicas. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

- 
- 1. Concepto y definición de prediabetes**
  - 2. Criterios diagnósticos de prediabetes**
  - 3. Epidemiología de la prediabetes**
  - 4. Genética de la prediabetes**
  - 5. Pesquisa y prevención de la prediabetes**

La pandemia de obesidad y diabetes que existe en la actualidad en los países desarrollados y que cada vez se incrementa más en los países en vías de desarrollo, no tiene, por ahora, posibilidad de detenerse, y sobre la base de definiciones actuales, millones de personas en Estados Unidos tienen prediabetes, y algunos ya están afectados por alteraciones microvasculares. La prediabetes aumenta en 5 a 6 veces el riesgo absoluto de diabetes tipo 2, y puede ser aún mayor en ciertos grupos poblacionales.<sup>1</sup>

La creciente prevalencia y progresión de la prediabetes a la diabetes (DM) ha convertido a la morbilidad y la mortalidad relacionadas con ella en un problema importante de salud pública. Los diabéticos son vulnerables a complicaciones múltiples y complejas (cardiopatía, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y microangiopatía entre otras).<sup>1</sup> Las evidencias epidemiológicas indican que esas complicaciones comienzan ya antes de que los pacientes hayan llegado al estadio de diabetes manifiesta. La intervención en los cambios en el estilo de vida sobre las personas en etapas de prediabetes, tiene el potencial de reducir la incidencia de diabetes y la enfermedad cardiovascular y microvascular relacionadas.<sup>1</sup>

**1. Concepto:** el término prediabetes se aplica a aquellos casos en los que los niveles de glucemia se encuentran por encima de los valores para individuos normales, pero por debajo de los niveles considerados para DM. Dada su alta frecuencia resulta conveniente considerar la prediabetes como un estado de riesgo importante para la predicción de diabetes y de complicaciones vasculares, así como una manifestación subclínica de un trastorno del metabolismo de los carbohidratos.<sup>1</sup>

**2. Criterios diagnósticos:** se considerará prediabetes a cualquiera de las condiciones siguientes:<sup>1</sup>

- Glucemia alterada en ayunas (GAA). Glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/L (100 mg/dL) y  $< 7,0$  mmol/L (126 mg/dL).
- Tolerancia a la glucosa alterada (TGA). Glucemia en ayunas (plasma venoso) inferior a 7,0 mmol/L (126 mg/dL) y glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa (SOG)  $\geq 7,8$  mmol/L (140 mg/dL) y  $\leq 11$  mmol/L (199 mg/dL).

Se considerará prediabetes doble a aquella condición en la que se presenten al unísono ambos trastornos (GAA y TGA). Ante una GAA se indicará una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O), que deberá realizarse en un período no mayor de 15 días. De presentar una glucemia poscarga (2 h)  $< 7,8$  mmol/L (140 mg/dL), permanecería como una GAA.

Recientemente, un comité de expertos en diabetes, constituido por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, recomiendan la hemoglobina glucosilada (HbA1c) como nueva herramienta diagnóstica para esta entidad.<sup>2</sup> Plantean, además, que aquellos individuos con valores de HbA1c  $\geq 6,0$  % y  $< 6,5$  % están en riesgo para desarrollar DM, y dependiendo de la presencia de otros factores de riesgo para diabetes, probablemente también necesitarían de un programa estratégico de prevención de diabetes.<sup>2</sup>

Al profundizar los datos del reporte del comité de expertos,<sup>2</sup> nosotros proponemos que aquellos sujetos con valores de HbA1c  $\geq 5,6$  % a 6,4 % pudieran ser considerados como prediabéticos, debido a que esos valores de HbA1c son equivalentes a las concentraciones de glucemias en ayunas propias del estadio prediabético.<sup>3</sup> La HbA1c es usualmente reportada como el por ciento total de hemoglobina, tomando los valores del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), que son los más usados. Para evitar confusiones con estos valores, y en conformidad con el Sistema Internacional de Unidades, los resultados de la *International Federation for Clinical Chemistry* (IFCC) son reportados en mmol/mol.<sup>4,5</sup> Por ejemplo, un resultado de HbA1c de 7 % (en unidades NGSP) es equivalente a 53 mmol/mol (en unidades IFCC), y a un promedio glucémico de 9,5 mmol/L (150 mg/dL). Asimismo, uno de 6 % es equivalente a 42 mmol/mol, y a un promedio glucémico de 6,7 mmol/L (120 mg/dL). Un documento de consenso sobre

la estandarización de la HbA1c,<sup>6</sup> recomienda que sus valores pueden ser reportados en mmol/mol (IFCC) o en por ciento (NGSP).

Recientemente, un grupo de investigadores sugiere no utilizar el punto de corte de la HbA1c en adultos para el diagnóstico de diabetes en niños y adolescentes. El equipo examinó datos de más de 1 400 pacientes, de entre 12 y 18 años (solo 4 tenían diabetes sin diagnosticar); y de más de 8 200 personas de 19 a 78 años, que tenían resultados de GAA o de TGA, 331 adultos tenían diabetes sin diagnosticar. Al evaluar la efectividad de la GAA para detectar la diabetes, una HbA1c del 6,5 % tuvo una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 99,9 % en adolescentes. Los autores destacan que la sensibilidad del 75 % fue bastante inestable, y con amplios intervalos de confianza debido a los pocos adolescentes con diabetes. Los mismos autores sugirieron que la HbA1c no predice mejor la DM en adolescentes que en adultos, independientemente del uso de GAA o TGA. La HbA1c tampoco fue un buen vaticinador de prediabetes en los adolescentes. En conclusión, los autores sugieren que en pediatría debería utilizarse otro umbral de HbA1c: "Usar la HbA1c para diagnosticar diabetes mellitus y prediabetes en adolescentes sería prematuro hasta contar con información de estudios más concluyentes".<sup>7</sup>

#### *Consideraciones sobre DM 1*

En la historia natural de la diabetes tipo 1 la aparición de la GAA y TGA son expresión tardía de una destrucción importante de células beta que refleja la inevitable aparición de la enfermedad, por tanto, para el diagnóstico de prediabetes en el caso de DM 1 sería necesario utilizar marcadores inmunológicos (autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1) capaces de establecer estadios precoces que permitan la posibilidad de intervención.<sup>8,9</sup>

La baja incidencia de la diabetes tipo 1 y el alto costo de los estudios para su diagnóstico precoz dificultan su implementación a gran escala. Proponemos que estudios como marcadores inmunológicos y PTG endovenosa, midiendo primera fase de liberación de insulina (PFLI), queden reservados a proyectos de investigación que contribuyan a determinar conductas futuras encaminadas a estratificar riesgos y definir medidas de intervención.<sup>8,9</sup>

### **3. Epidemiología de la prediabetes**

En el [cuadro](#) se muestra la prevalencia total de diabetes y de prediabetes en varios estudios realizados en distintas poblaciones.<sup>10-17</sup> Se resume que el nuevo criterio de GAA, sugerido por el comité de expertos de la ADA, incrementa la prevalencia de prediabetes de 2 a 4 veces.<sup>18</sup>

**Cuadro.** Prevalencia total de diabetes y de prediabetes en varios estudios realizados en distintas poblaciones.

Sujetos	DM	GAA (OMS)	GAA (ADA)	TGA	GAA/TGA	País	Año (ref)
7 034 (44 a 55 años)	4,4 %	15,9 %	45,2 %	8,2 %	-	Francia	1991 (10)
2 484 (50 a	8,3 %	12 %	35 %	10,3 %	-	Holanda	1995 (11)

74 años)							
3 517 (40 a 74 años)	11,2 %	9,5 %	28,5 %	20,3 %	-	USA	1998 (12)
10 039 (20 a 99 años)	15,0 %	10,6 %	37,6 %	11,2 %	-	India	2001 (13)
6 265 (30 a 61 años)	4,1 %	11,8 %	37,6 %	12,0 %	-	Dinamarca	2003 (14)
1 808 (30 a 74 años)	9,8 %	11,2 %	26,7 %	10,3 %	-	China	2003 (15)
9 155 (> 15 años)	10,2 %	2,6 %	8,3 %	2,8 %	5,4%* (11,1)	Cuba	2008 (*)
7 267 (≥ 20 años)	12,9 %	-	25,7 %	13,8 %	29,5 %	USA	2009 (16)
11 550 (25 a 64 años)	7,0 %	2,0 %	-	-	-	Latinoamérica	2009 (17)

\* Díaz Díaz O y Grupo multisectorial para la pesquisa activa de la diabetes en Jaruco. Informe preliminar; 2008.

#### 4. Genética de la prediabetes

Ninguno de los candidatos evaluados de *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) muestra una asociación significativa con los fenotipos de prediabetes. Estos candidatos SNPs de DM 2 tienen alta posibilidad de afectar la adiposidad, la sensibilidad a la insulina o la secreción de insulina; en cambio, los resultados negativos encontrados en los sujetos con prediabetes podrían estar relacionados con la posibilidad de que la asociación de estos SNPs con la DM 2 sea, en parte, el reflejo de errores estadísticos del tipo 1. El posible efecto débil del ADAMTS9 SNP rs4607103 y del VEGFA SNP rs9472138 sobre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, respectivamente, no puede ser excluido, y se debe esperar su confirmación en estudios más amplios.<sup>19</sup>

La mayor contribución al riesgo de progresión a DM 1 está dada por la cantidad e intensidad de autoanticuerpos (ICA, AGAD, AIA2, AAI, AZnT8) y la alteración de la primera fase de liberación de insulina. La genética (repertorio de genes HLA clase II DR/DQ) contribuye muy poco por sí sola, y aporta un riesgo adicional cuando está en combinación con los autoanticuerpos.<sup>8,20</sup>

## 5. Pesquisa y prevención de la prediabetes

Los criterios para buscar prediabetes y diabetes en adultos son los siguientes:<sup>21</sup>

Realizar glucemia en ayunas o la PTG-O en todos los adultos con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>) y tener algunos de los factores de riesgo adicionales siguientes:

- Inactividad física.
- Familiares de primer grado con diabetes.
- Miembro de algunas de las etnias siguientes: afroamericanos, indios americanos, hispánicos americanos/latinos o asiáticos/americanos, e isleños del Pacífico. Estos grupos han mostrado tener un incremento del riesgo para la DM 2.
- Mujeres que padecieron de diabetes gestacional o alumbramiento de un bebé  $\geq$  de 9 libras.
- Hipertensión ( $\geq 140/90$  o en tratamiento hipotensor).
- Concentraciones de HDL-Colesterol  $< 0,90$  mmol/L y/o triglicéridos  $> 2,82$  mmol/L.
- Mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.
- Antecedentes de GAA y/o TGA.
- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (Acanthosis nigricans y obesidad severa, entre otras).
- Historia de complicaciones cardiovasculares.

En ausencia de los criterios anteriores, comenzar a examinar para prediabetes y diabetes en aquellos sujetos con 45 años o más. Si los resultados son normales, las pruebas deben ser repetidas al menos a intervalos de cada 3 años.

Los criterios para buscar prediabetes y DM 2 en niños asintomáticos son los siguientes:<sup>21</sup>

- Sobrepeso (IMC  $> 85$  percentil por edad y sexo; peso y talla  $> 85$  percentil, o peso  $> 120$  % del ideal para la talla). Además, 2 de los factores de riesgo siguientes:
  - Historia familiar de DM 2 en familiares de primer y segundo grado.
  - Miembro de algunas de las siguientes etnias: nativo americano, afroamericano, asiático americano, latino e isleños del Pacífico.
  - Signos de resistencia a la insulina o condiciones asociadas a la resistencia a la insulina (Acanthosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, síndrome de ovarios poliquísticos o bajo peso al nacimiento).
  - Historia materna de diabetes o diabetes gestacional durante la gestación del niño.

La edad de iniciación que se tendrá en cuenta es de 10 años o comienzo de la pubertad, si esta ocurre a edades tempranas. Examinar prediabetes y diabetes con una frecuencia de cada 3 años.

El monitoreo de la prediabetes para detectar el empeoramiento del estado glucémico debe incluir la PTG-O anual y la microalbuminuria. La glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada y los lípidos deben determinarse al menos 2 veces por año. Los pacientes de mayor riesgo (más de uno: GAA, TGA o síndrome metabólico) deben ser monitoreados muy estrechamente. Si el monitoreo revela un empeoramiento de la hiperglucemia o de los parámetros cardiovasculares, es necesario intensificar las modificaciones del estilo de vida y considerar la intervención farmacológica. En el futuro, los biomarcadores y los marcadores genéticos pueden permitir intervenciones mejor dirigidas y orientar sobre las mejores opciones terapéuticas.<sup>22</sup>

La medida más importante para las personas con prediabetes es el tratamiento intensivo del *estilo de vida*, por los beneficios que reporta en los niveles de glucemia y en el riesgo cardiovascular. Un estilo de vida apropiado previene o retrasa la aparición de diabetes, así como la enfermedad micro y macrovascular. Los autores proponen agregar el control de la presión arterial y los lípidos al control de la glucemia, como se hace en la diabetes, dada la gran incidencia existente sobre el riesgo cardiovascular de las personas con prediabetes.<sup>22</sup>

Los prediabéticos deben reducir el 5-10 % del peso y mantenerlo, para disminuir así la masa grasa, la presión arterial, la glucosa, las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos. Estos beneficios también se trasladan a una buena evolución a largo plazo, especialmente si se mantienen el descenso de peso y el estilo de vida apropiado. Dado que el estilo de vida es difícil de mantener, las recomendaciones siguientes ayudan a un buen control: automonitoreo, proponer metas posibles y por etapas, control de estímulo, estrategias cognitivas, apoyo social y refuerzo apropiado.<sup>22</sup>

Se recomienda un programa de actividad física de intensidad moderada de 30-60 min diarios, al menos 5 días por semana (150 min a la semana). La dieta debe ser escasa en grasas totales, grasas saturadas y ácidos grasos *trans* con una cantidad adecuada de fibras, baja ingesta de sodio y evitar el exceso de alcohol.<sup>22</sup>

Todas las personas con prediabetes deben participar de un programa para el tratamiento intensivo del estilo de vida. En las personas con riesgos particulares como la combinación de GAA e TGA y/o síndrome metabólico, hiperglucemias más elevadas, enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática, antecedente de diabetes gestacional o síndrome del ovario poliquístico, a las modificaciones del estilo de vida se le puede agregar el tratamiento farmacológico.<sup>22</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008;14:933-46.
2. The 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.
3. Álvarez Seijas E, González Calero TM, Cabrera-Rode E, Conesa González AI, Parlá Sardiñas J, González Polanco EA. Algunos aspectos de actualidad sobre la hemoglobina glucosilada y sus aplicaciones. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20(3):141-51.
4. Randie R. Littlea and David B. Sacksb. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:113-8.
5. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for HbA1c. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:1081-2.

6. Consensus statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007; 30:2399-400.
7. Lee JM, Wu EL, Tarini B, Herman WH, Yoon E. Diagnosis of diabetes using hemoglobin A1c: should recommendations in adults be extrapolated to adolescents? *J Pediatr* [serie en internet] 2010 [citado 13 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195416>
8. Mrena S, Savola K, Kulmala P, Akerblom HK, Knip M, the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Natural course of preclinical type 1 diabetes in siblings of affected children. *Acta Paediatr*. 2003;92:1403-10.
9. Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, Kulmala P, Hannila MI, Åkerblom HK, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Models for Predicting Type 1 Diabetes in Siblings of Affected Children. *Diabetes Care*. 2006;29:662-7.
10. Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard JL, Warnet JM. The high risk of death by alcohol-related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerance: the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:465-74.
11. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ, et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 1995;18:1270-3.
12. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21:518-24.
13. Ramachandran A, Snehalatha C, Kapur A, Vijay V, Mohan V, Das AK, et al. High prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in India. National Urban Diabetes Survey. *Diabetologia*. 2001;44:1094-101.
14. Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population-The Inter99 Study. *Diabetes Care*. 2003;26:2335-40.
15. YH Dong, WG Gao, HR Nan, for the Qingdao Epidemiology Study Group. The prevalence of diabetes and the risk factor in Chinese population in Qingdao city. 18<sup>th</sup> International Diabetes Federation Congress, Paris, France, 24-29 August 2003. *Diabetes Metab*. 2003;29:4S21.
16. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and prediabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32:287-94.
17. Escobelo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, et al, and behalf of the CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabet Med*. 2009;26:864-71.

18. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glumer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004;47:1396-402.
19. Staiger H, Machicao F, Kantartzis K, Schafer SA, Kirchhoff K, Guthoff M, et al. Novel meta-analysis type 2 diabetes risk loci do not determine prediabetic phenotypes. *PLoS ONE* [serie en internet]. 2008 [citado 9 de septiembre de 2009];3:e3019. Disponible en:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2500187&blobtype=pdf>
20. Mrena S, Savola K, Kulmala P, Reijonen H, Ilonen J, Åkerblom HK, et al, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Genetic modification of risk assessment based on staging of preclinical type 1 diabetes in siblings of affected. *Children*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2682-9.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
22. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14:933-46.