

Fisiopatología y progresión de las personas con prediabetes

Pathophysiology and progression of prediabetes persons

Roberto González Suárez,^I Emilio Buchaca Faxas,^{II} Manuel Emiliano Licea Puig^{III}

^IEspecialista en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Medicina Interna. Doctor en Ciencias Médicas. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Titular y de Mérito. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La comisión del Taller de Prediabetes evaluó la información actual sobre la fisiopatología de los trastornos clínicos y metabólicos que ocurren durante la prediabetes (PD), con un enfoque dirigido fundamentalmente a la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) y sus complicaciones, ya que, para poder establecer estrategias efectivas para interrumpir la progresión de la PD hacia la DM 2 manifiesta y sus complicaciones, es necesario determinar cuáles son los cambios metabólicos que provocan el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante el proceso de instalación de la enfermedad.

PD Y PROGRESIÓN HACIA LA DIABETES

Actualmente se define la PD como la situación de riesgo de padecer DM 2 y complicaciones vasculares en las personas con tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o glicemia en ayunas alterada (GAA).¹ Se considera que los trastornos de la tolerancia a la glucosa que caracterizan la DM 2 son consecuencia de numerosas alteraciones en diversos sistemas,² que tienen como eje central una disfunción de las células beta del páncreas, expresada como una disminución de la respuesta secretora inicial de insulina al incremento de los niveles de glucosa y de otros nutrientes en el período posprandial, o como un aumento de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglicemia posprandial mantenida, que resulta de la

deficiente incorporación de glucosa a la célula a consecuencia de la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, o simultáneamente como ambos trastornos. La disminución progresiva de la actividad insulínica, absoluta o relativa, se traduce en un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa (TG), o sea, de la disminución de la capacidad para utilizar adecuadamente y en un período determinado, la glucosa y otros nutrientes ingeridos con los alimentos de la dieta y que se mide con la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-O).³

Un estudio prospectivo realizado en nuestro medio⁴ encontró en un grupo de personas en riesgo de padecer diabetes, que en 2 años evolucionaron hacia la diabetes manifiesta, y por lo tanto, se encontraban realmente en una situación de PD, presentaban un cuadro clínico y metabólico muy heterogéneo, con distintos tipos y grados de afectación de la secreción de insulina, de la sensibilidad a la insulina y de afectación del control de la glucemia, y no se encontró un patrón uniforme de deterioro metabólico ni una vía única de progresión hacia la diabetes. Se encontró también que los resultados de una PTG-O realizada 2 años antes del diagnóstico de la diabetes manifiesta del 22 % de esa población, eran normales.⁵ Se ha observado también que más de la tercera parte de las personas con TG normal (TGN) sin GAA presentan una TGN en estudios evolutivos de seguimiento, y solo una pequeña proporción evoluciona hacia la diabetes, y que es posible encontrar también personas que permanecen en este estado de TGA durante muchos años sin evolucionar hacia la DM 2.^{5,6}

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 requiera tratamiento para revertirla. Tampoco está bien establecido si la TGA y la GAA son 2 etapas de un proceso continuo que va desde la TGN hasta la DM 2, o si son 2 fenotipos diferentes de deterioro de la TG. Hay estudios prospectivos que sugieren que la TGA y la GAA no son etapas obligadas en la progresión hacia la DM 2, y que hay diversas vías que conducen hacia la enfermedad manifiesta.³ 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.

Es evidente que el incremento progresivo de la glucemia en ayunas expresa 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 la reversión de la TG hacia una PTG normal es mucho menos frecuente, y la progresión hacia la DM 2 se triplica con relación a la de pacientes sin GAA, lo que marca el inicio de una etapa de progresión acelerada hacia la diabetes manifiesta.⁵

En la etapa previa a la instalación de la hiperglucemia en ayunas y posprandial estable, que requiere tratamiento para revertirla, 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 progresivamente) y de la variable sensibilidad a la insulina presente en el momento del estudio, que depende de la alimentación, la adiposidad, del grado de sedentarismo y del consumo de fármacos, entre otros factores, por lo que existe una alta probabilidad de que una glucemia en ayunas o una PTG-O realizada en ese momento presente resultados dentro del rango normal. Los resultados anteriores sugieren que en esta etapa de la evolución de la DM 2, los trastornos de la regulación de la glucemia posprandial son inconstantes, fluctuantes o reversibles, y no son una base firme, por sí solos, para el diagnóstico precoz y las actividades preventivas o terapéuticas en la DM 2.⁷

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 DM 2 a las etapas iniciales de la enfermedad, antes de que comience el deterioro acelerado de la regulación de la glucemia en ayunas. Igualmente, se debe considerar que la diabetes es primariamente una disfunción de la célula beta, por lo que su detección precoz requerirá incorporar en el futuro, junto con el estudio de los cambios de la glucemia, la evaluación de la actividad funcional de la célula beta y de la sensibilidad tisular a la insulina, como indicadores del riesgo metabólico y como factores pronósticos de la evolución hacia la diabetes.⁸

PD Y PROGRESIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA DM

Aunque la PD ha sido definida solo sobre la base de los trastornos de la TG, en esta etapa, en forma simultánea y paralela al deterioro de la TG, ocurren trastornos de la función endotelial y del tejido conectivo que contribuyen al desarrollo de las etapas iniciales de la enfermedad cardiovascular (ECV), así como al desarrollo de microangiopatía diabética (neuropatía, retinopatía y nefropatía diabéticas), que dependen de los mismos trastornos metabólicos que causan el deterioro de la regulación de la glucemia.⁹ Por tanto, las intervenciones de prevención de la DM, para que sean efectivas, deben incidir no solo sobre el deterioro de la TG, sino también sobre toda la constelación de trastornos metabólicos que caracterizan la enfermedad y que determinan su morbilidad y mortalidad.

Se reconoce la asociación entre las ECV y el síndrome metabólico, en particular de la hipertrigliceridemia, independientemente de los valores de colesterol. Existen estudios de intervención que demuestran la prevención de la progresión de las ECV con fármacos hipoglucemiantes y con acarbosa, así como con la modificación de los estilos de vida (5 a 10 % de reducción de peso y actividad física moderada >30 min/d).¹⁰ Varios estudios han sugerido que la diabetes incrementa el riesgo de padecer de insuficiencia cardíaca, como es el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)¹¹ y el *Framingham Study*.¹²

Los mecanismos por los que la diabetes predispone a este riesgo pueden ser la confluencia de cardiopatía isquémica frecuente en este grupo de pacientes, hipertensión arterial desde los estados de PD, enfermedad de la microcirculación coronaria, disfunción endotelial, obesidad, disfunción autonómica y anormalidades metabólicas que contribuyen a la miocardiopatía diabética. El término de miocardiopatía diabética se puede definir como la afectación de la función y estructura cardíaca en ausencia de isquemia, enfermedad valvular o hipertensión.¹³

Los disturbios metabólicos en la célula miocárdica en pacientes con hiperglucemia es la causa más probable de disfunción miocárdica en este grupo particular de riesgo cardiovascular.¹⁴ Los pacientes con diabetes tienen más riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, como también los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes.¹⁵

En el estudio en Reykjavik la insuficiencia cardíaca se detectó en el 12 % de los pacientes con diabetes, lo que fue menor en pacientes sin trastornos del metabolismo de los carbohidratos.¹⁶ En este mismo estudio se demostró que la supervivencia disminuye significativamente con la coexistencia de insuficiencia cardíaca e hiperglucemia, aun después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular y la cardiopatía isquémica. Estas, y otras razones, han justificado incluir a la diabetes, así como al síndrome metabólico y la hipertensión arterial, como condiciones que establecen un riesgo incrementado de sufrir de insuficiencia

cardíaca (grupo A), por lo que se justifican medidas de intervención que intenten retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad. Es posible que la hiperglucemia, desde los estados de disglucemia de ayuno y/o intolerancia a la glucosa (PD) esté expresando un mecanismo fisiopatológico común, probablemente a través de la disfunción en la acción de la insulina endógena, por lo que la afectación del músculo cardíaco se inicia mucho antes de que aparezca la diabetes.

Es difícil precisar el inicio exacto del deterioro a la glucosa en individuos con DM 2. Por tanto, el estadio clínico inicial de la DM 2 no es sinónimo del descubrimiento de la enfermedad. En la mayoría de los casos el síndrome es descubierto en un examen habitual. Los métodos de detección revelan hiperglucemia, que existe desde un tiempo de evolución más o menos largo (≥ 5 años). Lo anterior explica que entre el 10 y el 20 % presenten retinopatía diabética y/o nefropatía diabética incipiente (NDI), e incluso, nefropatía clínica.¹⁷ Estudios realizados en Cuba muestran que los diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico presentan complicaciones microangiopáticas con una frecuencia significativa, neuropatía periférica de los miembros inferiores asintomática en un 75 %, ¹⁸ retinopatía diabética en el 8 %¹⁹ y NDI en el 11 %.²⁰

La hipertensión arterial también puede estar presente en más de un 50 % de los diabéticos tipo 2 al momento del diagnóstico clínico, y en ocasiones acompañada de sus secuelas.^{21,22} Otras complicaciones como las auditivas, hipoacusia (sensorineural, simétrica y de localización coclear), pueden estar presentes en los diabéticos tipo 2 en el momento del diagnóstico clínico.²³ Todas estas complicaciones sugieren que estos trastornos evolucionaron durante el período de PD, lo que implica que su búsqueda, detección y tratamiento precoz debe ser parte de los programas de atención integral durante la etapa de PD y de la prevención de la DM.

HACIA UNA PREVENCIÓN DE LA DM 2 BASADA EN SU PATOGENIA

Se conoce que en la progresión de la PD hacia la DM 2 ocurren paralelamente cambios de la TG, de la sensibilidad a la insulina, modificaciones de los patrones de secreción de esta hormona ante los cambios de los niveles de la glucosa en el plasma, trastornos tisulares y fenómenos aterogénicos y trombogénicos, que dependen de estos trastornos. Las intervenciones para la prevención de la DM no deben dirigirse solamente a las personas con hiperglucemia en ayunas o posprandial, pues la heterogeneidad del cuadro clínico y metabólico de esta etapa obliga a ampliar la exploración a toda la población con factores personales o antecedentes familiares que potencialmente lo colocan en una situación de riesgo.

Por tanto, es necesario contar con instrumentos clínicos y de laboratorio simples, accesibles y con utilidad diagnóstica probada, que permitan explorar en cada sujeto la amplia constelación de manifestaciones clínicas y metabólicas que actualmente se conoce que están asociadas a la DM 2, para poder ampliar la búsqueda de personas en riesgo y personalizar el diagnóstico y la terapéutica de acuerdo con las particularidades de cada sujeto.

Se concluye que se considera que el pensamiento vigente que caracteriza a la DM solo como un trastorno de la TG debe desplazarse hacia el de la DM como una disfunción de la célula β del páncreas, que está más acorde con los conocimientos actuales sobre la patogenia de la enfermedad. Este nuevo enfoque permitirá dirigir la atención de la investigación y de la asistencia médica hacia las etapas iniciales de la enfermedad que preceden a la aparición de los trastornos de la TG. Este período, en el que se gesta el daño tisular que causa los trastornos microvasculares y macrovasculares que ulteriormente afectan y acortan la vida del diabético, es el

momento adecuado para aplicar las medidas para una prevención basada en la patogenia de la DM, de sus comorbilidades y de sus complicaciones. Este enfoque sería, además, la base de una terapéutica basada en la protección contra el deterioro de la célula β , la restauración de su actividad secretora, o la restitución de la masa celular, como medio de restablecer la homeostasis metabólica y la TG.

La estrategia de prevención de la DM basada en su patogenia debe contar con las tareas siguientes:

1. Desarrollar y aplicar una metodología clínica sensible para identificar las personas en riesgo de DM 2 y aumentar el rendimiento de los programas de detección.
2. Incorporar métodos de exploración del metabolismo que permitan una caracterización metabólica más amplia y personalizada.
3. Aplicar intervenciones específicas contra los trastornos metabólicos particulares.
4. Evaluar los cambios metabólicos y de los factores de riesgo de las comorbilidades y complicaciones de la DM en cada individuo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
2. 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.
3. Færch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jørgensen 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.
4. 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 de Septiembre de 2009]; 20(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-29532009000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. González Suárez RM, Perich Amador P, Arranz Calzado C. Trastornos metabólicos asociados con la evolución hacia la diabetes mellitus tipo 2 en una población en riesgo. *Rev Cubana Endocrinol*. 2010; 21: 110-25.
6. Perich Amador P, González Suárez RM, Valdés Ramos E, Arranz Calzado MC. Desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada. Seguimiento de 18 años. *Rev Cubana Endocrinol [serie en internet]*. 2002 [citado 15 de Febrero de 2011]; 13(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Eschege E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Balkau B. Reproducibility of the diagnosis of diabetes over a 30-month follow-up: the Paris Prospective Study. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1941-4.

8. González Suárez RM. Un nuevo paradigma para la época de la prevención de la diabetes. *Rev Cubana Endocrinol.* 2009;20:40-50.
9. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia.* 2010;53:1270-87.
10. 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.
11. Stratton I, Adler AL, Neil HA. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405-12.
12. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441-6.
13. Timmis AD. Diabetic heart disease: clinical considerations. *Heart.* 2001;85:463-9.
14. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28:88-136.
15. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care.* 2004;27:1879-84.
16. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavík Study. *Diabetes Care.* 2005;28:612-6.
17. Guillausseau PJ. Phycopatologie des estades initiaux du diabetes non insulindépendent. *Rev Prat.* 1991;7:368-74.
18. Licea ME, Roldós D, Cobas MI, Domínguez E. Neuropatía periférica de los miembros inferiores en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. *Av Diabetol.* 2006;22:149-6.
19. Licea ME, Fernández H, Cabrera-Rode E, Maciques JE. Frecuencia y características clínicas de la retinopatía diabética en un grupo de personas con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente. *Rev Cubana Endocrinol [serie en internet].* 2003 [citado 15 de Febrero de 2011];14(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Licea ME, Figueredo E, Perich PA, Cabrera-Rode E. Frecuencia y características clínicas de la nefropatía incipiente en un grupo de personas con diabetes tipo 2 de debut reciente. *Rev Cubana Endocrinol [serie en internet].* 2003 [citado 15 de Febrero de 2011];14(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532003000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Licea ME, Singh O, Smith A, Martínez R. Frecuencia y características clínicas y resultados terapéuticos de la hipertensión arterial en diabéticos tipo 2 de un área de salud. Rev Cubana Endocrinol [serie en internet]. 2002 [citado 15 de Febrero de 2011];13(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532002000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

22. Agramonte M, Faget OL, Licea ME. Características clínicas de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica en diabéticos tipo 2 del Policlínico Mario Muñoz Monroy. Rev Asoc Latinoamer Diabetes. 2007;XV:196.

23. Perera JI, Licea ME. Afectación de la audición en personas con diabetes mellitus tipo 2. Av Diabetol. 2003;19:123-9.