

Conferencias y Simposios

CÁPSULA: Prediabetes: ¿entidad nosológica o diabetes temprana?

Coordinadora: Silvina Valdez

¿La prediabetes existe?

Víctor Commendatore

Endocrinólogo, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Paraná, Entre Ríos, Argentina

Los niveles de corte para el diagnóstico de la diabetes (DM) se impusieron porque por encima de estos aumentaba la frecuencia de la retinopatía diabética (RD). Sin embargo, si estamos por debajo de estos umbrales y ya existe RD, ¿el paciente ya tiene DM? Los niveles diagnósticos de glucosa plasmática a los 120' de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) surgieron de los estudios de Pimas, Whitehall y Bedford¹, los cuales demostraron que tanto la RD como la nefropatía ocurrían casi exclusivamente con valores de 200 mg/dL o más. A posteriori, se adaptó el nivel de glucemia en ayunas a este parámetro estableciendo 126 mg/dL para el diagnóstico².

La mayor sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de RD en las poblaciones estudiadas (diagnosticada por oftalmoscopia directa o una sola foto de fondo de ojo) es de ≥ 126 mg/dL en ayunas y ≥ 200 mg/dL a los 120' de la PTOG, ¿esto descarta que un paciente con 122 mg/dL en ayunas y 189 mg/dL a los 120 minutos pueda desarrollar microangiopatía? Al respecto, el *Diabetes Prevention Program Research Group* (DPP) detectó, tras una media de 3,1 años de seguimiento, RD en el 7,9% de los sujetos con prediabetes (PDT2)³, cifra que alcanzó el 14% a los 20 años de la asignación aleatoria⁴.

Asimismo, por microscopía corneal confocal, el 40% de las personas con PDT2 presenta neuropatía⁵; sumado a esto, en un metaanálisis reciente, la prevalencia de polineuropatía distal en pacientes con DM de reciente diagnóstico vs. aquellos con PDT2 por tolerancia a la glucosa alterada (TGA) más glucemia en ayunas alterada (GAA) no mostró diferencias estadísticamente significativas [1.249 sujetos / 4 estudios / OR 1,24 (IC 95% 0,67-2,31) / I2 50,12%]⁶.

Además, la enfermedad renal crónica en PDT2 vs. HbA1c <5% presentó un Hazard Ratio de 1.08 (95% IC 1.02–1.14; P < 0.001)⁷. Esto evidencia que todas las complicaciones microvasculares ya pueden estar presentes durante la PDT2.

En el terreno macrovascular, el *DECODE Study Group* concluyó que la relación entre la mortalidad y la glucemia es continua y carece de un umbral biológico definido⁸. En sintonía, DeFronzo refiere que las personas con TGA y/o GAA tienen un alto riesgo de experimentar un evento cardiovascular (ECV), causa del 80% de las muertes en este grupo. Estas alteraciones fisiopatológicas se expresan claramente en sujetos con TGA y/o GAA, donde se observa el deterioro de la función celular β asociado a dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, inactividad física, resistencia a la insulina, estado procoagulante, disfunción endotelial e inflamación⁹.

Se debe diferenciar el riesgo individual no solo por los niveles glucémicos y de HbA1c, sino también según el fenotipo particular del paciente: desde aquel con PDT2 con bajo riesgo de complicaciones y progresión hasta el de alto riesgo por presentar síndrome metabólico y enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica¹⁰.

En conclusión, existe una confusión fundacional respecto del diagnóstico de la PDT2 y la DM, afirmación respaldada por evidencia sólida que sostiene la imposibilidad de dividir las en dos entidades nosológicas diferentes.

Bibliografía

1. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia*. 1997;40(3):247-255. doi:10.1007/s001250050671.
2. Gagliardino JJ. Los nuevos criterios para el diagnóstico y clasificación de la diabetes: ¿un desafío para el sector salud? *Rev Soc Argent Diabetes*. 1997;31(3).

3. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 2007;24(2):137-144. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x.
4. White NH, Pan Q, Knowler WC, Schroeder EB, Dabelea D, Chew EY, et al. Risk factors for the development of retinopathy in prediabetes and type 2 diabetes: the Diabetes Prevention Program experience. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2653-2661. doi:10.2337/dc22-0860.
5. Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2023;39(8):e3693. doi:10.1002/dmrr.3693.
6. Commendatore V, González CD. Frecuencia de polineuropatía durante la prediabetes: revisión sistemática y metaanálisis. Trabajo final de la Especialización en Metodología de la Investigación. Paraná: Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Entre Ríos; 2024.
7. Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP, Natarajan P, Vaduganathan M. Cardiovascular and kidney outcomes across the glycemic spectrum: insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(5):453-464. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.004.
8. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care.* 2003;26(3):688-696. doi:10.2337/diacare.26.3.688.
9. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;108(3 Suppl):3B-24B. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
10. Wagner R, Selvin E, Sehgal R, Prystupa K, Misra S, Fritsche A, et al. Beyond glucose: rethinking prediabetes for precision prevention. *Diabetes Care.* 2025. doi:10.2337/dci25-0054. Epub ahead of print.

Palabras clave: prediabetes; diagnóstico.

CAPSULE: Prediabetes: a nosological entity or early-onset diabetes?

Coordinator: Silvina Valdez

Does prediabetes exist?

Víctor Commendatore

Endocrinologist, National University of the Northeast (UNNE), Paraná, Entre Ríos, Argentina

The cutoff levels for diagnosing diabetes mellitus (DM) were established because above these levels, the frequency of diabetic retinopathy (DR) increased. However, if DR is present but is below these thresholds, does the patient already have DM? The diagnostic plasma glucose levels at 120 minutes of the oral glucose tolerance test (OGTT) arose from studies by Pimas, Whitehall, and Bedford, which demonstrated that both DR and nephropathy occurred almost exclusively with values of 200 mg/dL or higher. Subsequently, the fasting plasma glucose level was adapted to this parameter, establishing 126 mg/dL for diagnosis. The highest sensitivity and specificity for predicting the development of diabetic retinopathy (DR) in the studied populations (diagnosed by direct ophthalmoscopy or a single fundus photograph) is ≥ 126 mg/dL fasting and ≥ 200 mg/dL at 120 minutes of the oral glucose tolerance test (OGTT). Does this rule out the possibility that a patient with 122 mg/dL fasting and 189 mg/dL at 120 minutes could develop microangiopathy? In this regard, the Diabetes Prevention Program Research Group (DPP) detected DR in 7.9% of subjects with prediabetes (PDT2) after an average follow-up of 3.1 years, a figure that reached 14% 20 years after randomization.

Likewise, confocal corneal microscopy shows that 40% of people with PDT2 present with neuropathy. In addition, a recent meta-analysis showed no statistically significant difference in the prevalence of distal polyneuropathy in patients with newly diagnosed diabetes mellitus (DM) versus those with type 2 diabetes (T2D) due to impaired glucose tolerance (IGT) plus impaired fasting glucose (IFG) [1,249 subjects / 4 studies / OR 1.24 (95% CI 0.67–2.31) / I^2 50.12%]6.

Furthermore, chronic kidney disease in T2D versus HbA1c <5% showed a hazard ratio of 1.08 (95% CI 1.02–1.14; $P < 0.001$)7. This demonstrates that all microvascular complications may already be present during T2D.

In the macrovascular domain, the DECODE Study Group concluded that the relationship between mortality and blood glucose levels is continuous and lacks a defined biological threshold8. Similarly, DeFronzo notes that individuals with impaired glucose tolerance (IGT) and/or impaired fasting glucose (IFG) have a high risk of experiencing a cardiovascular event (CVD), which accounts for 80% of deaths in this group. These pathophysiological alterations are clearly expressed in subjects with IGT and/or IFG, where impaired β -cell function is observed, associated with dyslipidemia, hypertension, obesity, physical inactivity, insulin resistance, a procoagulant state, endothelial dysfunction, and inflammation

Individual risk should be differentiated not only by glycemic and HbA1c levels, but also according to the patient's particular phenotype: from those with type 2 diabetes (T2D) at low risk of complications and progression to those at high risk due to metabolic syndrome and steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.

In conclusion, there is a fundamental confusion regarding the diagnosis of T2D and diabetes mellitus (DM), an assertion supported by solid evidence that maintains the impossibility of dividing them into two different nosological entities.

Key words: prediabetes; diagnosis.