

Prediabetes: difícil decisión en el tratamiento farmacológico

Prediabetes: a difficult decision in pharmacological treatment

Cristhian Galvis¹, David Corredor-Rengifo¹, Alin Abreu Lomba²

¹ Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI1), Especialización en Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia.

² Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco grupo Quiron Salud, Cali, Colombia

Correspondencia: Cristian Galvis. Correo: cristhian.galvis@gmail.com

Recibido: 27 mayo 2023

Aceptado: 15 junio 2023

Publicado: 30 junio 2023

Palabras clave: prediabetes, hiperglucemia, tratamiento, diabetes mellitus tipo 2, prevención primaria

Keywords: Prediabetic state; hyperglycemia, treatment, type 2 diabetes mellitus, primary prevention

Citación: Galvis C, Corredor-Rengifo C, Abreu LA. Prediabetes: a difficult decision in pharmacological treatment. *ijepH*. 2023; 6(1): e-10267. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.1.10267.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores: Los autores contribuyeron equitativamente en la elaboración del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más común y representa más del 90% del conglomerado de todos los diabéticos a nivel mundial. Por tanto, se busca intervenir de forma precoz el ciclo de salud- enfermedad que conlleva a esta patología. Se ha podido establecer la prediabetes como una etapa previa al desarrollo de diabetes y en consecuencia es importante retrasar o evitar esta progresión, que puede ocurrir hasta en el 10% de los pacientes. Es de suma importancia la intervención primaria de las etapas prediabéticas. Este tratamiento deberá ser basado en un programa intensivo de cambios de hábitos de vida como la base del manejo. Adicionalmente, se han estudiado fármacos los cuales se individualizan según el objetivo de tratamiento. Entre los cuales están la metformina, con evidencia en grupos poblacionales especiales, los análogos de GLP1 y los ISGLT2. Pero para estos últimos grupos aun la evidencia es insuficiente

Abstract

Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is the most common type and represents more than 90% of all diabetics worldwide. Therefore, the aim is to intervene early in the health-disease cycle that leads to this pathology. It has been possible to establish prediabetes as a stage prior to the development of diabetes, and consequently, it is important to delay or avoid this progression, which can occur in up to 10% of patients. Primary intervention in the prediabetic stages is of utmost importance. This treatment should be based on an intensive program of lifestyle changes as the basis of management. In addition, drugs have been studied which are individualized according to the treatment objective. Among these are metformin, with evidence in special population groups, GLP1 analogs as well as ISGLT2. But for these latter classes, there is still insufficient evidence.



**UNIVERSIDAD
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es el tipo más común y representa más del 90% del conglomerado de todos los diabéticos a nivel mundial (1). Es una enfermedad crónica, que se presenta inicialmente con hiperglucemia como el resultado de la incapacidad de las células para responder completamente a la insulina, lo cual es conocido como resistencia periférica a la insulina. Esta condición con el pasar de los años ha adquirido creciente importancia epidemiológica y mayor fuerza como causante de una patología cardiovascular, principalmente en el contexto de una baja implementación en los hábitos de una vida saludable (actividad física, alta ingesta de alimentación hipercalórica, aumento de estrés) (1).

En el proceso fisiopatológico de la enfermedad se han identificado etapas previas a un diagnóstico patológico como lo son el hiperinsulinismo normoglucémico, con resistencia a la insulina, posteriormente con hiperinsulinismo hiperglucémico donde ya se puede encontrar un déficit de la insulina y las alteraciones en la función con etapas clínicas de la enfermedad para terminar en un hipoinsulinismo hiperglucémico (1).

La DM2 es un estadio importante para intervenir y limitar la evolución de esta enfermedad y las complicaciones asociadas. Por este motivo se ha surgido el término “prediabetes” como ese estado de hiperglucemia que se ha considerado como un estado intermedio entre la glucosa normal y la DM2 (1,2).

La incidencia y prevalencia de DM2 a nivel mundial vienen en aumento. Se estima que 537 millones de adultos entre 20 y 79 años viven actualmente con diagnóstico de diabetes (1). Esto representa el 10.5 % de la población mundial en este grupo de edad, según los seguimientos estadísticos de la Federación Internacional de Diabetes (FID) pronostican un crecimiento del 16 % en la prevalencia esperada de la diabetes debido al envejecimiento de la población y de este aumento porcentual se calcula que el 94 % ocurrirá en los países con bajos y medianos ingresos. Cerca de 240 millones de personas viven con diabetes no diagnosticada en todo el mundo, lo que significa que casi 1 de cada 2 adultos con diabetes desconoce que tienen dicha enfermedad (1).

En cuanto a la prediabetes en 2021, se estima que 541 millones de adultos (10.6 % de adultos de todo el mundo) tienen un valor alterado de la glucosa y se predice que esta cifra pueda aumentar a 730 millones de adultos (11.4 %) (1). Para Colombia se hizo una estimación ajustada por la edad (20-79 años) entre el 8 % al 10 % (3).

El objetivo de este artículo fue describir el tratamiento avalado para prevenir estas complicaciones y sus indicaciones.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en bases de datos, incluidas PubMed, Google Scholar, Science Direct y UpToDate de publicaciones relevantes en prediabetes, hiperglucemia, con énfasis en aquellas publicadas desde el año 2000. Se tomaron publicaciones en español e inglés. Adicionalmente, se buscaron palabras clave en relación con prediabetes, hiperglucemia, tratamiento, diabetes mellitus tipo 2

Criterios diagnósticos de la prediabetes

La ADA (asociación americana de diabetes por sus siglas en inglés) recomendó diagnosticar la “prediabetes” con valores de hemoglobina glicosilada entre 5.7 %- 6.4 % (39 y 47 mmol/mol) o alteración de la glucosa en ayunas entre 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L) o una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 g (PTGO), con glucosa en sangre de 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (4). Por lo anterior, y teniendo en cuenta los valores de diagnóstico, se busca intervenir de forma precoz en el ciclo de la salud-enfermedad que conlleva a esta patología. Se ha podido establecer que la prediabetes es una etapa previa al desarrollo de diabetes, siendo importante retrasar o evitar la aparición de la diabetes mellitus tipo 2, que representa una tasa de progresión del 10 % (3).

La ADA plantea que la prediabetes debe ser intervenida como un riesgo para el desarrollo de DM2 y la enfermedad cardiovascular (ECV), sobre todo por su asociación con la obesidad, especialmente abdominal; dislipidemia aterogénica e HTA (5).

Los factores de riesgo para prediabetes son similares a la diabetes (5). Sin embargo, el consenso colombiano de prediabetes considera que el antecedente familiar, el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el aumento de la relación cintura cadera son los principales riesgos para prediabetes en Colombia (3).

Tratamiento

El inicio del tratamiento de la disglucemia ha sido un tema controversial, observado en los diferentes grupos de estudios. Sin embargo, el consenso de endocrinólogos clínicos desde 2018 consideran que se debe evitar la inercia clínica (7). Los objetivos del tratamiento están basados en prevenir o retardar el inicio de la DM2, preservar la función de la célula beta, prevenir o retrasar las complicaciones y modificar otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, dislipidemia) y todo esto para finalmente reducir el impacto de la enfermedad dados por la morbilidad y costos en el sistema de salud (4).

La primera línea de tratamiento deberá estar basada en un programa intensivo de cambios conductuales, con una dieta saludable y una actividad física (Figura 1), para esto se han realizado diversos estudios, entre ellos el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) en Estados Unidos, donde se comparó modificación del estilo de vida, con metformina o placebo.

La tasa estimada de la incidencia por diabetes durante un período de evaluación de tres años fue de 4.8 casos por 100 años/persona con la intervención en el estilo de vida y de 10.8 casos por 100 años/persona en el grupo de control (7). Varios ensayos clínicos adicionales se llevaron a cabo en períodos de 3 a 6 años en China (8), Finlandia (9), Japón (10), e India (11), demostraron que las intervenciones en el estilo de vida consistentes en cambios nutricionales y un aumento de la actividad física se asociaron con una menor incidencia de diabetes en comparación con el placebo o la atención habitual sin cambios en la alimentación ni actividad física regular. Los resultados de la modificación del estilo de vida fueron principalmente mediados por la pérdida de peso y persistieron en el tiempo (12).

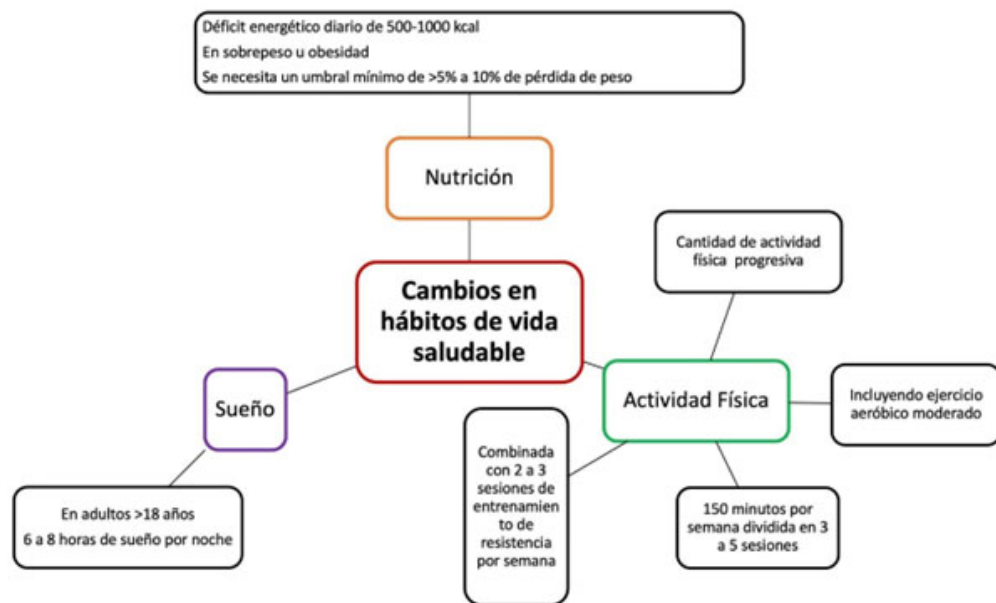


Figura 1. Cambios en hábitos de vida saludable

Terapia farmacológica

Metformina

El tratamiento base tradicional de la DM2 y la prediabetes había sido basado en metformina porque varios ensayos clínicos demostraron que reducía la incidencia de DM2 al compararla con el placebo (7), con tasas de incidencia de diabetes a tres años de 7.8 personas/año en el grupo metformina y de 11 personas/años en el grupo placebo (6); en el estudio DPP en India con una incidencia acumulada a tres años de diabetes del 40.5 % en el grupo de metformina y del 55 % en el grupo placebo (11). Sin embargo, la metformina tuvo menos eficacia que los cambios en los hábitos de vida para la prevención de la progresión a diabetes en el grupo DPP y tuvo un efecto similar al de la modificación del estilo de vida entre pacientes con IMC de 35 o más (tasa de 14.3, 7.0 y 7.3, en los grupos de placebo, metformina y modificación de estilo de vida, respectivamente). En mujeres con antecedente de diabetes gestacional, los resultados de metformina y la modificación de los estilos de vida previnieron de manera similar la progresión a diabetes. (Las tasas de incidencia de diabetes ajustadas por edad a 10 años por 100 años-persona fueron 11.4 %, 6.7 % y 7.6 % en el grupo de placebo, metformina y estilo de vida, respectivamente) (13,14).

En el seguimiento a 15 años en el estudio DPP, la metformina (frente al placebo) tuvo un mayor efecto sobre la incidencia de diabetes en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (diferencia absoluta de la tasa de incidencia de diabetes a 15 años frente al placebo que fue -4.57 casos por 100 años-persona) que en mujeres sin antecedentes de diabetes gestacional (la diferencia de la tasa de incidencia de diabetes absoluta frente al grupo placebo fue de -0.38 casos por 100 personas-años) (14). A pesar de esto, la metformina no se asoció con un menor riesgo de diabetes en todos los grupos de edad y fue menos eficaz que el placebo en la incidencia de diabetes a 2.8 años en pacientes mayores de 60 años (la diferencia frente al grupo placebo en tasa de incidencia de diabetes fue de 1.2 casos por 100 años-persona frente a -4.9 casos por 100 años-persona en los 25-44 años) (7).

La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda que la metformina sea considerada para determinados subgrupos de pacientes con prediabetes, incluidos aquellos con un IMC de 35 kg/m² o más, en los menores de 60 años, en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, o en aquellas con un mayor nivel de glucosa en plasma en ayunas (110 mg/dl) o nivel de HbA1c más alto (6.0%) (4,15) (Figura 2).

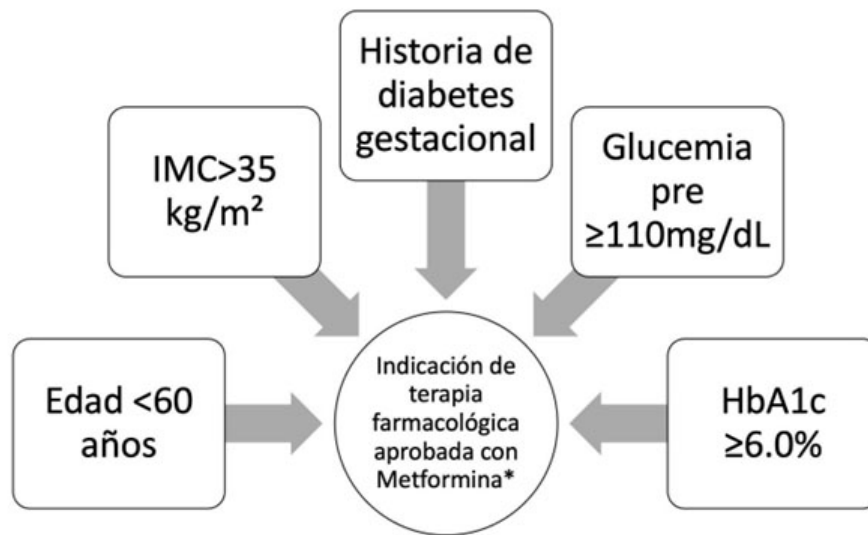
Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas se han estudiado en la prevención de la diabetes en personas con prediabetes en tres ensayos clínicos, incluido el DPP (tasa de incidencia de diabetes a 1 año por 100 años-persona fue de 3.0 en el grupo de troglitazona frente a 12.0 en el grupo de placebo) (16). En el estudio DREAM (la incidencia acumulada a tres años fue de 10.6 % en el grupo de rosiglitazona frente a 25.0 % en el grupo de placebo) (17), y en el ACT NOW (incidencia de diabetes a tres años, la tasa por 100 años-persona fue de 2.1 en el grupo de pioglitazona frente a 7.6 en grupo placebo) (18).

Análogos de GLP-1

Los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que se estudiaron en individuos con prediabetes incluída la liraglutida (asociada con la reducción del riesgo, la incidencia acumulada de diabetes a tres años fue del 2 % en el grupo liraglutida vs. 6 % en el grupo placebo (19,20). Con el uso de semaglutida (en la semana 68, se observó diabetes tipo 2 en el 0.5 % de los participantes que tenían prediabetes en la semana 0 en el grupo de semaglutida frente al 3.0 % en el grupo placebo en el Programa STEP (21).

Tirzepatida, un doble polipéptido insulínico dependiente de glucosa y similar al glucagón que ha sido estudiado para la disminución de peso, aún no presenta datos para determinar la disminución de la progresión a diabetes mellitus (22,23).



* la presencia de cualquiera de las variables puede considerarse para el inicio de metformina

Figura 2. Indicaciones para el uso de la metformina

ISGLT2

En cuanto a los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) no hay estudios que muestren una disminución en la progresión a diabetes tipo 2; sin embargo, en el ensayo DAPA-HF, que incluyó a personas con insuficiencia cardíaca y una fracción de la eyección reducida, la dapagliflozina redujo la incidencia de diabetes en un 32 % entre los pacientes sin diabetes (24).

Conclusiones

La DM2 debe ser intervenida de forma multifactorial dadas sus características y en este sentido la prevención de su aparición o intervención temprana es una de las principales herramientas para evitar complicaciones, costos y mayor inversión. Pese a que ha existido una discrepancia sobre el inicio del tratamiento farmacológico, este debe iniciarse teniendo como pilar los ajustes en los hábitos de vida saludable, los cuales han demostrado disminuir el riesgo de aparición de DM2 y de complicaciones asociadas, con efectos que se mantienen en el tiempo.

Hasta el momento como intervención farmacológica aún existe la controversia; sin embargo, la metformina en grupos especiales de pacientes ha demostrado que puede tener efectos similares a los cambios en hábitos de vida. La intervención en el peso y reserva grasa es muy importante en los pacientes en riesgo de DM2, por tanto, deben ser intervenidos a tiempo y es este el papel más importante que podrían tener los medicamentos, en especial los que han demostrado disminución del peso. Pero, se requieren más estudios adicionales que puedan demostrar el uso de nuevos medicamentos en prediabetes.

Referencias

1. Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119 doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119

2. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical J.* 2016; 92(1084): 63-69. Doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281

3. López-Jaramillo P, Calderón C, Castillo J, Escobar ID, Melgarejo E, Parra GA. Prediabetes in Colombia: Expert Consensus. *Colomb Med (Cali).* 2017; 48(4): 191-203. Doi: 10.25100/cm.v48i4.3662

4. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46(Suppl 1): S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.

5. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(Suppl1): S15-33. DOI: 10.2337/dc21-S002

6. Mechanick, J. I., Garber, A. J., Grunberger, G., Handelsman, Y., & Garvey, W. T. Dysglycemia-based chronic disease: An American association of clinical endocrinologists position statement. *Endocrine Practice.* 2018; 24(11): 995-1011. Doi: 10.4158/PS-2018-0139

7. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403. doi:10.1056/NEJMoa012512

8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 537-544. doi:10.2337/diacare.20.4.537

9. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344(18): 1343-1350. doi:10.1056/NEJM200105033441801

10. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(2): 152-162. doi:10.1016/j.diabres.2004.06.010
11. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49(2): 289-297. doi:10.1007/s00125-005-0097-z
12. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(9): 2102-2107. doi:10.2337/dc06-0560
13. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4774-4779. doi:10.1210/jc.2008-0772
14. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barret-Connon E, et al; The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4): 1646-1653. doi:10.1210/jc.2014-376
15. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al; on behalf of the American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023; 46(suppl 1): S41-S48. doi:10.2337/dc23-S003
16. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005; 54(4): 1150-1156. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1150
17. DREAM; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9541): 1096-1105. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69420-8
18. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, et al; Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011; 364(12): 1104-1115. doi:10.1056/NEJMoa1010949
19. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
20. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L, et al. 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389(10077): 1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7
21. Perreault L, Davies M, Frias JP, Nørkjær LP, Lingvay I, Machineni S, et al. Changes in glucose metabolism and glycemic status with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg among participants with prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022; 45(10): 2396-2405. doi:10.2337/dc21-1785
22. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Pharm D, Connery L, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022; 387(3): 205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
23. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA.* 2023; 329(14): 1206-1216. Doi: 10.1001/jama.2023.4063
24. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 381(21): 1995-2008. Doi: 10.1056/NEJMoa1911303

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

