

Progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. Evaluación en una cohorte

Martín Coronado-Malagón,^{a*} J. Iván Gómez-Vargas,^a Diego Espinoza-Peralta^a y Alejandro Arce-Salinas^a

^aDivisión de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 4 de agosto de 2009

Aceptado: 7 de agosto de 2009

RESUMEN

Antecedentes: Las poblaciones latinas tienen mayor progresión de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 (DM2); se desconoce la progresión en mexicanos. El objetivo de esta investigación fue conocer la progresión anual de prediabetes a DM2.

Métodos: Se siguió una cohorte de sujetos sanos de 2001 a 2006. Se determinaron los sujetos que tuvieron diagnóstico de DM2 a uno y dos años de seguimiento entre normoglucémicos y prediabéticos. Se compararon variables de interés entre ambos grupos y entre los que desarrollaron DM2 y quienes no.

Resultados: 656 sujetos, 14 casos de DM2 al primer año; 11 entre los prediabéticos, incidencia de 4.5 %; tres entre los normoglucémicos, incidencia 0.72 %. El riesgo relativo para desarrollar DM2 de los prediabéticos fue de 7.7 (IC 95 % = 2.1-27.9) y de los normoglucémicos de 1.04 (IC 95 % = 1.02-1.08). Al segundo año, la incidencia de DM2 fue de 7.6 % entre prediabéticos y 0.6 % en el otro grupo. Los factores de riesgo para desarrollo de DM son mayor cifra de glucosa e índice de masa corporal.

Conclusiones: Encontramos una incidencia continua anual de seis casos por cada 100 pacientes/año para el desarrollo de DM2 entre los prediabéticos. Mayor glucosa en ayuno e índice de masa corporal son los determinantes más consistentes con su desarrollo.

Palabras clave:

Resistencia a la insulina, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, estado prediabético

SUMMARY

Background: Pre-diabetic Latino subjects have shown higher incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) compared with other populations. The incidence is unknown in the Mexican population. Our aim was to identify the annual incidence of DM2 among a Mexican pre-diabetic population.

Methods: An inception cohort of healthy Mexican patients was followed from 2001 to 2006. Those who fulfilled diagnosis of DM2 (ADA criteria) were registered at one and 2 years of follow-up among pre-diabetic and normoglycemic individuals. We compared relevant variables between both groups, those who developed diabetes and those who did not.

Results: 656 subjects were included; at one year, 14 patients were diagnosed with DM2, 11 among pre-diabetics, incidence of 4.5 %; 3 among normoglycemic subjects, incidence of 0.72 %. The relative risk for the development of DM2 in the pre-diabetic group was 7.7 (IC95 % 2.1-27.9), and among the normoglycemic group of 1.04 (IC95 % 1.02-1.08). At the 2nd year, DM2 incidence was 7.6 % in pre-diabetics, and 0.6 % in normoglycemics. Risk factors associated were higher fast glucose and greater BMI.

Conclusions: We found a constant annual incidence of DM2 among prediabetics of 6 cases per 100 patient/year in follow-up. Higher fast glucose determinations and greater BMI are the main determinants for DM2 development.

Key words:

Insulin resistance, hyperglycemia, glucose intolerance, prediabetic state

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más costosas de nuestros tiempos; está asociada con un gran número de desenlaces adversos y puede alterar prácticamente todas las esferas de la vida de los pacientes afectados. A la fecha, su frecuencia se incrementa rápidamente y ha alcanzado proporciones epidémicas en el mundo.¹ En México, el panorama no es más alentador; la

prevalencia ajustada por edad alcanza casi 8.2 % de la población.² En 1980, la DM fue la novena causa de muerte en México y ascendió a la tercera en 1997; ya en 2005 se colocó como la primera causa de mortalidad general, con 13.6 % de los decesos, aunque la magnitud del problema es mayor si se combina la mortalidad relacionada con padecimientos en los que la DM2 tiene un papel central en su patogénesis, como la enfermedad vascular cerebral (5.5 % de la mortalidad) o la cardiopatía isquémica (10.8 %).³

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martín Coronado-Malagón. Andador Analco 17, manzana 2, lote 8, Col. Isidro Fabela, Del. Tlalpan, 14030 México D.F., México. Tel.: (55) 5666 7548, fax: (55) 5666 7548. Correo electrónico: martincoro@yahoo.com

Uno de los enfoques más recientes en DM2 es prevenir la aparición de la enfermedad, dado que el metabolismo anormal de la glucosa puede documentarse años antes del inicio, principalmente con la evaluación de la resistencia a la insulina.⁴ La prediabetes es definida como un estado de homeostasis anormal de la glucosa por déficit o resistencia a la acción de la insulina y precede a la DM2; está asociada con un incremento en la mortalidad y morbilidad, por lo que se ajusta adecuadamente al concepto de enfermedad⁵ e incluye a los pacientes que presentan glucemia basal alterada y a los que tienen tolerancia anormal a la glucosa.⁶ La historia natural de estos trastornos es variable, aunque se sabe que aproximadamente 25 % de los sujetos progresará a DM2 en los siguientes tres a cinco años.⁷ La progresión de prediabetes a DM2 es variable en las poblaciones. Tuomilehto,⁸ en un estudio europeo, mostró una incidencia de 6 % anual, mientras que un grupo multicéntrico estadounidense, en sujetos de diferentes razas, registró una tasa de incidencia general de 11 %.⁹ Sin embargo, la progresión de prediabetes a DM2 en México está poco informada.

Debido a ello, decidimos realizar una evaluación de la progresión de prediabetes a DM2 en una cohorte de sujetos mexicanos.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en una cohorte. El universo estuvo constituido por personal que labora en Petróleos Mexicanos al que se realiza evaluaciones anuales del estado de salud, generalmente se trata de trabajadores cuyo lugar de residencia es el área metropolitana de la ciudad de México. Los pacientes que completan adecuadamente todas las evaluaciones y han cumplido al menos una visita de seguimiento conformaron la cohorte prospectiva.

Se evaluó una cohorte de individuos considerados como sujetos sanos de acuerdo con el médico evaluador, de enero de 2001 a diciembre de 2006; en cada una de estas evaluaciones se realizaron biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, examen de orina y pruebas de funcionamiento hepático, además de un cuestionario estructurado, somatometría, electrocardiograma de superficie y prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce. Fueron incluidos todos los que tuvieran dos o más visitas, y se excluyeron a los que tenían diagnóstico previo conocido de DM2,⁶ y a aquellos con enfermedades pancreáticas, hipotiroidismo, enfermedades suprarrenales o de hipófisis, enfermedad isquémica del corazón, historia de aterotrombosis y a los que consumieran actualmente o lo hubieran hecho en los últimos tres meses, diuréticos tiazídicos, sulfonilureas, biguanidas, tiazolidinedionas, anticonvulsivantes o glucocorticoides.

En la primera visita se calificó a cada sujeto de acuerdo con su nivel de glucosa en ayuno, en dos categorías: prediabéticos y normoglucémicos, conforme la definición de la ADA (*American Diabetes Association*).⁶ Para las visitas subsecuentes, analizamos el número de sujetos de cada grupo que completaron la definición de DM2, también de acuerdo con la ADA.

Luego de la primera visita, las recomendaciones que se les dan a los sujetos evaluados son generales y no incluyen maniobra específica, dietética o en cuanto a actividad física y solamente se señala el grado de sobrepeso. En una evaluación al azar de 5 % de los expedientes se verificó que únicamente 8 % de todos los casos a los que se hizo la recomendación de solicitar cita a especialidades, medicina general o consulta de consejo nutricio lo llevó a cabo, por lo que prácticamente no se pudo someter a los pacientes a determinación de intolerancia a la glucosa mediante la prueba de carga oral.

Análisis estadístico

Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para todos los datos. La tasa de incidencia de DM2 para cada grupo se determinó con los sujetos que cumplieron el diagnóstico de DM2 en las visitas del primero y segundo año. Las comparaciones entre normoglucémicos y prediabéticos y entre los que desarrollaron y no DM2 se realizaron con estadística χ^2 para variables discretas y estadística no paramétrica para variables continuas. Se clasificaron los pacientes en la visita inicial en cuartiles y se determinó el riesgo para cada cuartil en el seguimiento a uno y dos años. Las variables más relevantes relacionadas con el desarrollo de DM2 se incluyeron en un modelo de regresión logística.

Resultados

La cohorte se constituyó con 820 personas, 65 casos se excluyeron por datos incompletos, 57 sujetos porque ya presentaban el diagnóstico de DM2 y 42 casos tuvieron otra de las condiciones de exclusión (uso de medicamentos principalmente); finalmente evaluamos a 656 personas, 547 (83.3 %) hombres y 109 (16.7 %) mujeres, con edad promedio para todo el grupo de 45.5 ± 8.7 años (límites de 24 a 71, mediana 46 años). En la primera visita, 217 cumplieron criterios para ser considerados prediabéticos (33.1 %) y 439 normoglucémicos (66.9 %). La edad de los pacientes prediabéticos fue 47.9 ± 8.6 , de 28 a 70 años; mientras que la de los sujetos normoglucémicos fue de 45.3 ± 8.4 , de 24 a 71 años ($p < 0.001$); de igual forma, el índice de masa corporal mostró diferencia entre ambos grupos, 26.8 ± 3.0 y 25.3 ± 3.1 , respectivamente ($p < 0.001$); otros datos relevantes estuvieron relacionados con el perfil de lípidos en la primera evaluación, tal como se muestra en el cuadro I.

Hubo 11 casos que cumplieron criterio de DM2 en el grupo de prediabetes al primer año, para una tasa de progresión de 4.5 % (RR = 7.7, IC 95 % = 2.1-27.9, al compararlo con el grupo de normoglucemia); mientras que en el grupo con normoglucemia, el número de sujetos que cumplieron criterio para DM2 luego de un año fue de tres, para una tasa de progresión de 0.72 % (RR = 1.04, IC 95 % = 1.02-1.08); la tasa de progresión mostró diferencias al comparar ambos grupos ($p < 0.001$) (Figura 1). Entre los 439 que se catalogaron como normoglucémicos en la primera visita, 96 sujetos (21.9 %) cumplieron

Cuadro I. Características generales de los sujetos normoglucémicos y prediabéticos al inicio

Variables	Normoglucémicos (n = 439)	Prediabéticos (n = 217)	Valor de p*
Sexo H/M	352/87	195/22	0.001
Edad en años (media $\pm$ DE)	44.3 $\pm$ 8.4	47.9 $\pm$ 8.6	0.001
IMC kg/m ² (media $\pm$ DE)	25.3 $\pm$ 3.1	26.8 $\pm$ 3.0	0.001
Glucosa en ayuno mg/dl (media $\pm$ DE)	91.1 $\pm$ 6.9	106 $\pm$ 5.4	0.001
Triglicéridos mg/dl (media $\pm$ DE)	178.1 $\pm$ 126.9	200.1 $\pm$ 137.6	0.01
Colesterol total mg/dl (media $\pm$ DE)	214.5 $\pm$ 85.1	225.2 $\pm$ 77.2	0.02
HDL mg/dl (media $\pm$ DE)	44.2 $\pm$ 12.0	40.8 $\pm$ 8.9	NS
LDL mg/dl (media $\pm$ DE)	126.3 $\pm$ 32.2	134.7 $\pm$ 40.8	NS

H = hombres, M = mujeres, DE = desviación estándar, NS = no significativo.

* χ^2 para variables categóricas, U de Mann-Whitney para variables continuas.

criterio de prediabetes al año siguiente, mientras que 76 de los 217 prediabéticos iniciales (35 %) regresaron a normoglucemia, quedando 141 (65 %) en la categoría de prediabéticos. Cuando se clasificaron las cifras de glucosa inicial en cuartiles, en el primer cuartil se obtuvieron cifras de glucosa hasta de 90 mg/dl, el siguiente de 91 a 97 mg/dl, el tercero de 98 a 103 mg/dl y el último incluyó los valores mayores de 103 mg/dl. Tres casos de sujetos que desarrollaron diabetes pertenecieron al primer cuartil, mientras que otros 11 casos pertenecieron al cuarto (RR 4.1, IC 95 % = 1.14-15.3, $p < 0.001$ al comparar el cuartil cuarto con el primero).

Respecto a los sujetos que en la visita de un año tuvieron prediabetes, hacia la visita del segundo año, ocho cumplieron el diagnóstico de DM2, con una tasa de progresión de 7.6 %; mientras que en el grupo de normoglucemia en el primer año hubo un nuevo caso de diabetes al siguiente año, para una tasa de progresión de 0.6 %.

En el seguimiento de todo el grupo, de 946 pacientes/año, la incidencia anual fue de 2.4 por cada 100 pacientes/año, que sería considerada la incidencia de toda la muestra; aunque la incidencia en prediabéticos, 322 pacientes/año en

seguimiento, fue mucho mayor, de 5.9; mientras que en 613 pacientes/año de seguimiento entre los normoglucémicos fue de 0.6. Los únicos factores relacionados con el desarrollo de diabetes en el grupo fueron mayor cifra de glucosa basal, con incremento lineal del riesgo a partir de 103 mg/dl y mayor IMC en el modelo multivariado, no pudiendo ser incluidas las diferencias en los niveles de lípidos o la edad, que se obtuvieron en las comparaciones univariadas.

Discusión

El estado de metabolismo anormal de la glucosa conocido como prediabetes es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la DM2 y sus consecuencias. En este trabajo hemos mostrado que el riesgo para su desarrollo es sustancialmente mayor entre los prediabéticos cuando son comparados con los sujetos normoglucémicos. La prediabetes debe ser considerada una enfermedad plenamente reconocible, en razón de su elevada prevalencia y que por sí sola se relaciona con un incremento de la morbilidad, mortalidad y presencia de complicaciones, tal como lo han sugerido otros autores.⁵

Actualmente, la prediabetes se determina en dos grupos de sujetos que parecen ser diferentes, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como en la evolución clínica: los que presentan glucosa anormal en ayuno y los que tienen tolerancia anormal a la glucosa luego de una carga estandarizada. Los primeros tienen resistencia hepática a la insulina, mientras que los últimos presentan resistencia a la insulina a nivel muscular, con leve reducción de la sensibilidad hepática.⁷ En este trabajo no pudimos verificar si los sujetos con prediabetes diagnosticados mediante glucosa anormal en ayuno también tenían intolerancia a la glucosa, ya que la progresión hacia DM2 es mayor en los sujetos con ambas condiciones.¹⁰ Recientemente, Ferrannini y colaboradores mostraron en una población mexicana que el riesgo para el desarrollo de diabetes es diferente entre estas poblaciones¹¹ en una evaluación prospectiva con siete años de diferencia.

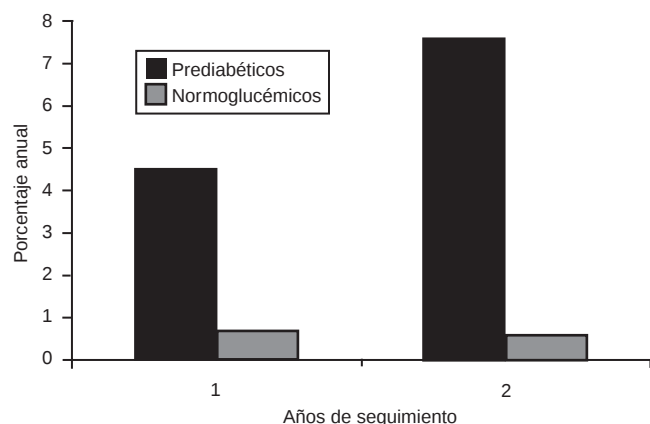


Figura 1. Tasa de progresión anual a DM en sujetos normoglucémicos y prediabéticos.

La incidencia informada en Europa de progresión a DM2 en sujetos de alto riesgo fue de 6 %;⁸ en nuestra población encontramos una incidencia anualizada de 5.9 casos por 100 pacientes/año que, a juicio nuestro, resulta inferior a la esperada. Consideramos que dos factores tuvieron relación con un posible subdiagnóstico en nuestra cohorte: los pacientes con prediabetes fueron solamente considerados por la glucosa anormal en ayuno, que se relaciona con una incidencia menor cuando se compara con los casos diagnosticados mediante la intolerancia a la glucosa;¹¹ además, nuestros pacientes fueron más jóvenes y con menor índice de masa corporal promedio. Kow-Tong Chen¹² informa una tasa de progresión anual a DM2 de 3.2 % en un grupo de sujetos con glucosa anormal en ayuno y con características más similares a nuestra cohorte.

Los factores de riesgo en este trabajo para el desarrollo de DM2 en prediabéticos fueron cifras más altas de glucosa (cuartiles más altos) y de índice de masa corporal, sin que otros factores, que también fueron evaluados y se han mencionado en otros estudios, pudieran contribuir.¹³

En conclusión, encontramos asociación entre mayores cifras de glucosa e índice de masa corporal con el desarrollo de DM2 de prediabéticos pertenecientes a una población mexicana, así como una incidencia al menos tan elevada como la de sujetos de alto riesgo de otras poblaciones, por lo que resulta imperativo adecuar las estrategias preventivas en la población general, pero particularmente identificar e intervenir al grupo de prediabéticos, principalmente con cambios en el estilo de vida o, incluso con fármacos que muestren ser costo-efectivos.

Referencias

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
2. Aguilar-Salinas CA, Velázquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González-Chávez A, Esqueda AL, Molina-Cuevas V, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico: Results from a large population based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003;26:2021-2026.
3. Secretaría de Salud. Estadísticas vitales de México. 2007. Disponible en http://sinaiis.salud.gob.mx/descargas/xls/diezprincasasmort2007_CNEGySR.xls
4. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin F, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992.
5. Eldin WS, Emara M, Shoker A. Prediabetes: a must to recognise disease state. *Int J Clin Pract* 2008;62:642-648.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S42-S47.
7. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-759.
8. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Lianne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
10. Rasmussen SS, Glümer C, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Determinants of progression from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in a high-risk screened population: 3 year follow-up in the ADDITION study, Denmark. *Diabetologia* 2008;51:249-257.
11. Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, López-Ridaura R, González-Villalpando C. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: The Mexico City diabetes study. *Diabetologia* 2009;52:818-824.
12. Chen KT, Chen CJ, Gregg EW, Imperatore G, Narayan KM. Impaired fasting glucose and risk of diabetes in Taiwan: follow-up over 3 years. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60:177-182.
13. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andrés R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.