

## Consenso de Prediabetes.

### Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

*Editores:* Rosas Guzmán J., Calles J.

*Grupo de trabajo:* Friege F., Lara Esqueda A., Suverza A., Campuzano R., Vanegas E., Vidrio M., Cañete F., Hernández Yero A., Zúñiga González S., Romero A., Gruber E., Zúñiga Guajardo S., Lyra R., Islas S., García R., Lara Esqueda A., Sampaio R., González Chávez A., Vélez J., Hernández L.

#### Contenido

1. Introducción
- 1.1 La prediabetes como problema epidemiológico en Latinoamérica
- 1.2 Definición
- 1.3 Diagnóstico
- 1.4 Algoritmos de detección
- 1.5 Tratamiento de la prediabetes
- 1.6 Recomendaciones alimentarias para tratar a las personas con prediabetes
- 1.6.1 Control del peso corporal
- 1.7 Ejercicio físico en el tratamiento de la prediabetes
- 1.7.1 Programa de ejercicio físico para individuos con prediabetes
- 1.8 Tratamiento farmacológico de la prediabetes
- 1.8.1 Fases del tratamiento de la prediabetes
- 1.9 Perspectivas y propuestas
- 2.0 Referencias

#### 1. Introducción

Latino-América (LA) presenta una elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en la población mayor de 20 años y fluctúa entre 8 y 10%. Esta prevalencia se ha incrementado acorde con el patrón epidemiológico mundial; sin embargo, es particularmente elevada en L.A. por las características genéticas de la población, hábitos de alimentación inadecuados y el sedentarismo, que vinculados al síndrome metabólico, han encontrado un ambiente favorable para su expresión con nuestro estilo de vida actual.

La DM2 es una enfermedad crónica, degenerativa, progresiva pero controlable. En la actualidad se conocen algunos mecanismos fisiopatológicos que se manifiestan en diferentes etapas de su historia natural. Dentro de este marco de referencia se desprende que la gran mayoría de los casos de DM2 se presentan en individuos que durante un período variable de años, posiblemente décadas, han cursado con alteraciones

metabólicas que preceden y acompañan al estado de hiperglucemia persistente.

En L.A., la DM2 tiene un gran impacto en la economía del sistema de salud. Los pacientes con DM2 tienen hospitalizaciones más prolongadas y es la segunda causa de mortalidad en pacientes hospitalizados. Desde una perspectiva económica todos pagamos: los pacientes, sus familias, el gasto asociado a la atención médica a través del pago de impuestos, los días laborales no trabajados, pérdida de empleo, etc.

Por otra parte, la DM2 es responsable de por lo menos el 40% de los casos de insuficiencia renal crónica tratados con diálisis peritoneal o hemodiálisis. Se estima que en 2005 el costo total de la atención de pacientes con DM2 en L.A. fue de 317 millones de dólares. Estas cifras reflejan la importancia de desarrollar estrategias efectivas de prevención, detección temprana, atención oportuna y control.

Dentro de la historia natural de la enfermedad se ha señalado un estado metabólico previo que no corresponde a diabetes pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad, es decir, se trata de un estado intermedio que se ha redefinido como prediabetes. La importancia de este conocimiento se ha puesto de manifiesto porque en una decena de estudios se ha demostrado que al identificar e intervenir en el estilo de vida a estos pacientes, es posible evitar su progresión a diabetes hasta en 58% de los casos. Se estima que la prediabetes señala una disminución de la reserva pancreática y que al momento de manifestarse el estado diabético, la reserva está reducida en un 50%. En teoría al intervenir a los pacientes en estado de prediabetes se podría evitar el deterioro progresivo de las células beta o por lo menos desacelerarlo. Es razonable anticipar que la detección y tratamiento de la prediabetes sea una estrategia eficiente para lidiar con la epidemia de DM2.

Para numerosos individuos el diagnóstico de DM2 es un suceso tardío, relativo al entorno global de su salud y es frecuente que coexistan e incluso le antecedan

otros factores de daño vascular que forman parte del síndrome metabólico, como la dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial e inclusive que haya presentado alguna complicación vascular antes del diagnóstico de DM2. Los argumentos mencionados constituyen la justificación para elaborar criterios de detección y tratamiento de prediabetes.

### 1.1 La Prediabetes como problema epidemiológico en L.A.

Con el crecimiento de la población, la modificación en los estilos de vida y otros factores de riesgo, enfermedades como la DM2 y los eventos cardiovasculares se han incrementado en forma paralela, ambas entidades pueden presentarse en forma independiente o interrelacionadas. Se considera a la DM2 como un problema de Salud Pública dada su alta prevalencia y su incremento acelerado en los últimos 20 años; la OMS ha señalado que este incremento, en países de LA, puede ser hasta del 160% en los próximos 25 años. Con el apoyo de estudios epidemiológicos y el conocimiento de que es posible identificar a la DM2 en etapa asintomática (debido a que la hiperglucemia es el factor determinante de las complicaciones microvasculares y un marcador de riesgo de complicaciones macrovasculares), ha permitido el desarrollo de estrategias de detección temprana con procedimientos diagnósticos económicos, sencillos y sensibles, con la finalidad de tomar medidas de prevención oportuna.

En Estados Unidos, en el NANHES III se encontró que el 22.6% de adultos de 45 a 74 años con sobrepeso, tienen prediabetes. De ellos, el 51.2% tenían solo Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA), el 23.5% Glucosa en Ayuno Alterada (GAA) y el 25.2% GAA y TGA combinada.

Estas cifras son similares a las reportadas en otros países como Suecia (22%), Australia (23.7%) Singapur (23%) y Corea lo que señala una prevalencia mundial de prediabetes que varía entre el 15 a 25%.

En México los datos de la ENSANUT 2006 muestran una prevalencia de DM2 en adultos mayores de 20 años de edad del 10.7%, presentándose la GAA en el 12.7% de los casos. Si se aplica la nueva recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés) de noviembre del 2004, de bajar el punto de corte de glucosa normal a menos de 100 mg/dL, la prevalencia de GAA se incrementa a 20.1%, lo que representa 16 millones de mexicanos mayores de 20 años de edad, en alto riesgo de progresar al estado diabético.

De hecho la prevalencia de DM2 tiende a seguir aumentando. En información de la Secretaría de Salud de México se reporta que la prevalencia de diabetes pasó de 8.2% en el año 2000 a 10.7% en 2006. En datos del año 2005 la mortalidad en mujeres mexicanas fue de 66.6 y en hombres de 56.7 por 100,000 habitantes ubicándose como causa número uno de muerte.

### 1.2 Definición

El comité de expertos de la OMS en 1965 utilizó el término de Prediabetes aplicándolo en forma retrospectiva a individuos con diabetes diagnosticada. Hay algunos reportes anteriores usando este término (por ejemplo en la revista Diabetes de julio-agosto de 1962, WP Jackson escribió el artículo: "That expression; Prediabetes").

El modelo de estudio e investigación incluía la etapa de prediabetes en las fases evolutivas de la enfermedad, considerándola la fase más temprana y que solo se podía sospechar pero no diagnosticar. Incluía alteraciones genéticas que hacían al individuo susceptible de desarrollar DM 2 a lo largo del tiempo, pero que no presentaban alteraciones demostrables en las pruebas diagnósticas. En este modelo se incluían otras categorías no utilizadas actualmente como son: Diabetes Subclínica y Diabetes Latente.

En 1979, el NDDG (Grupo Nacional de Datos en Diabetes, por su siglas en inglés), con los aportes del Comité de Expertos de la OMS, propusieron una clasificación en la que se definió la categoría clínica de intolerancia a la glucosa y las categorías estadísticas de Anormalidad previa y Anormalidad potencial a la tolerancia a la glucosa. Pese a que reconocían que estos diagnósticos identificaban individuos con alto riesgo a desarrollar Diabetes, no usaron el término de prediabetes.

No es hasta el 27 de marzo del 2003, cuando la American Diabetes Association (ADA), en base a los resultados del Programa de Prevención de Diabetes, (DPP), toma una posición y propone una definición de la prediabetes:

"Es un estado que precede al diagnóstico de Diabetes tipo 2. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada, TGA) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno, GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará Diabetes manifiesta dentro de un período de 10 años".

Tanto la GAA como la TGA están íntimamente relacionadas con el Síndrome Metabólico y no tan solo indican alto riesgo para el desarrollo de diabetes manifiesta. También, y en forma similar al Síndrome Metabólico, estas alteraciones indican riesgo de enfermedad vascular atero-esclerótica.

### 1.3 Diagnóstico

En función de la definición presentada previamente, el diagnóstico de la prediabetes se establece exclusivamente con determinación de la concentración de glucosa en

plasma. Los valores específicos recomendados son:

**Tolerancia a la glucosa alterada (TGA):** Glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl (7.8 a 11 mmol/l), medidos 2 horas después de una carga oral de 75 grs. de glucosa an-hidra diluida en 300 ml de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 minutos.

**Glucosa alterada en ayuno (GAA):** glucosa plasmática después de un ayuno de 8 hrs y que resulte entre 100 y 125 mg/dl, (6.1 y 6.9 mmol/l) de acuerdo a la recomendación publicada en 2003 por la ADA.

Los criterios y puntos de corte recomendados actualmente para diagnóstico de normalidad de tolerancia a los hidratos de carbono, GAA, TGA, combinación de GAA + TGA y diabetes manifiesta se ilustran en la tabla N° 1 y figura 1.

Varios estudios han indicado discordancia entre los diagnósticos de GAA y TGA. Los 2 ejemplos más significativos son DECODE y NHANES III. En DECODE 28% de participantes con alteraciones en tolerancia a hidratos de carbono tienen las 2 alteraciones (GAA + TGA), 40% encajan en el grupo de GAA y 31% TGA. Por su parte, NHANES III estudió sujetos de 40 a 74 años de edad SIN diagnóstico previo de anormalidad en metabolismo de hidratos de carbono. De los sujetos investigados en quienes se demostró alguna alteración de metabolismo de hidratos de carbono, 44% tenían alteraciones combinadas (GAA + TGA), 14% tuvieron GAA aislada y 41% tuvieron TGA.

Algunos datos de investigación sugieren que la GAA y la TGA son categorías diferentes de tolerancia a la glucosa con fisiopatologías diversas. Los individuos con GAA tienen resistencia a la insulina más acentuada mientras que la TGA parece ser secundaria a deficiencia de secreción de insulina post-ingesta de glucosa (o alimentos). El riesgo de diabetes aumenta cuando ambas categorías de tolerancia a glucosa alterada coexisten. No sorpresivamente la concentración de glucosa en el período post-ingesta de glucosa se eleva en forma más acentuada en sujetos que presentan las 2 alteraciones que en aquellos que solo muestran una de estas alteraciones.

La interpretación de los datos disponibles se complica aún más ya que ambos estados metabólicos representan un estado altamente dinámico.

La GAA puede:

1. Revertir a un estado de glucemia en ayuno normal
2. Progresar a TGA ó DM 2
3. Mantenerse como GAA

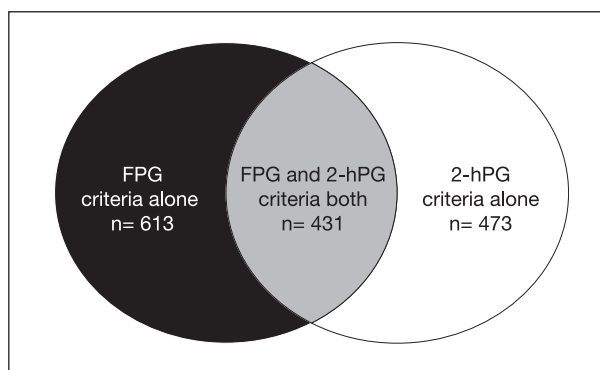
La TGA puede:

1. Revertir a tolerancia a la glucosa normal
2. Progresar a síndrome de resistencia a la insulina
3. Progresar a DM 2
4. Mantenerse como TGA

**Tabla N° 1.** Criterios diagnósticos de normalidad, Prediabetes y Diabetes.

DIAGNOSTICO METABÓLICO	GLUCOSA PLASMÁTICA (MG/DL)	
	AYUNO	2 HS POST-CARGA DE GLUCOSA
Normal	<100	<140
GAA	100-125	<140
TGA	<100	140-199
GAA + TGA	100-125	140-199
Diabetes	≥126	≥200

**Figura 1.** Interacción entre tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y tolerancia alterada en ayuno (GAA)



Tomado de The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 26:688-696, 2003

Desafortunadamente, y debido a cambios ambientales negativos (obesidad, sedentarismo) la evolución más probable en ambos casos es hacia el deterioro metabólico con aparición de diabetes manifiesta en muy alta proporción de las personas con GAA o TGA. Este es el reto fundamental que L.A. enfrenta en nuestro tiempo. La evolución de estos estados metabólicos ha sido documentada en varios estudios prospectivos: En el estudio Singapur de 2002, los investigadores documentaron que después de 8 años de observación, 14% de sujetos inicialmente tolerantes a la glucosa evolucionaron hacia la TGA y 4.3% a diabetes. Del total de sujetos que habían progresado a TGA, 41% revirtió a tolerancia normal, 23% permaneció en TGA y 35.1% progresó a diabetes manifiesta. En Cuba, Amador Perichetal, documentó la evolución de 114 sujetos con TGA por espacio de 18 años, al cabo de los cuales 78% permanecieron vivos. El 54% evolucionó a diabetes manifiesta, 23% revirtieron a tolerancia normal y el resto mantuvo TGA. El estudio

HOORN incluyó 1428 individuos quienes fueron evaluados durante 6 años. De los casos incidentes de diabetes, 82% tuvieron intolerancia a carbohidratos antes de manifestar diabetes (40% TGA, 42% GAA).

Aunque no tenemos datos definitivos para definir si estos 2 estados metabólicos son diferentes o representan fases evolutivas de un proceso similar, un argumento importante por determinar es si la GAA y la TGA son procesos diferentes o estas categorías han sido creadas artificialmente por los puntos de corte escogidos. Con respecto a lo anterior, los datos recientemente publicados por investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de México (INCMNSZ) son muy relevantes. Los autores de este proyecto investigaron la validez del punto de corte de glucemia plasmática en ayuno propuesto por la ADA y la WHO (100-125 mg/dl) como valor predictivo de intolerancia a los hidratos de carbono en la curva de tolerancia oral a la glucosa. Los datos de este estudio y el análisis estadístico apoyan un punto de corte más bajo de la glucemia en ayunas (alrededor de 95 mg/ml). Este punto de corte tiene mayor poder predictivo de IGT que el valor actualmente recomendado por la ADA y la WHO (World Health Organization). La ventaja potencial de disminuir el punto de corte para diagnóstico de GAA radica en varios aspectos: 1) convergencia de diagnósticos de TGA y la GAA, 2) facilitación del abordaje de tamizaje y la vigilancia epidemiológica ya que la glucemia en ayunas es más económica para implementación en la población general que la curva de tolerancia a la glucosa.

Pese a la validez interna de este estudio, hay algunos aspectos que necesitan ser definidos antes de que se pueda hacer una recomendación oficial de cambio. El estudio se llevó a cabo en una sola institución y la muestra es reducida. Los participantes tienen un sesgo de selección ya que el INCMNSZ es reconocido como un centro de tercer nivel en México con alta concentración de pacientes con diabetes. La población de pacientes del INCMNSZ no es representativa de la población general de Latino América; por lo tanto, se necesitan estudios epidemiológicos prospectivos para conferir validez externa a esta recomendación que incluyan las poblaciones sin sesgo de selección y representativas de Latino América. Desafortunadamente, no existen estudios específicos de prevención de diabetes usando a la glucosa plasmática en ayuno como criterio de selección.

Reconociendo esta discordancia entre GAA y la TGA, la ADA recomienda a la glucemia en ayunas como la prueba preferida para la búsqueda del diagnóstico de anomalía en metabolismo de hidratos de carbono. Otras organizaciones internacionales como la European Society of Cardiology y la European Association for the Study of Diabetes se inclinan más hacia la curva de tolerancia a la glucosa oral.

## 1.4 Algoritmos de detección

El uso de una encuesta para la estratificación de riesgo para Prediabetes sería un abordaje sencillo, aplicable a la población general, que permitiría la detección de los individuos en riesgo que ameriten una evaluación bioquímica para determinar su tolerancia a la glucosa. Cuando se identifica por encuesta a los individuos en riesgo se pasa a una evaluación bioquímica de los mismos.

Los individuos con prediabetes pudieran clasificarse como: individuos con GAA o individuos con TGA o con ambas.

En una estrategia costo-efectiva de detección oportuna de casos de los individuos en riesgo se sugiere tomar en cuenta la suma de diversos factores que han demostrado incrementar el riesgo de disglucemia:

1. Antecedente heredo-familiar
2. Sobrepeso u obesidad
3. Signos clínicos o bioquímicos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, síndrome de ovarios poliquísticos)

Para la identificación en población general de los individuos en riesgo de prediabetes, la Secretaría de Salud de México ha propuesto aplicación de una encuesta y evaluación clínica con un instrumento que contiene diversos elementos. En la propuesta, la encuesta y el sistema de estratificación es diferente para población pediátrica y adulta. El sistema de puntaje propuesto se presenta en las siguientes Tablas.

Sistema de puntaje para población pediátrica.		
Índice Masa Corporal (percentilo)	VALOR	PUNTOS
	<85	0
	85 A <95	1
	95 A <97	2
	97	3
	Obesidad mórbida	4
Historia Familiar Diabetes tipo 2	Negativa	0
	Madre +	2
	Padre +	1
	Ambas	2
Signos de Resistencia a la Insulina	Acantosis nigricans	2
	Ovario Poliquístico	4
	Hipertensión, dislipidemia	4

Sistema de puntaje para población adulta.		
	VALOR	PUNTOS
Índice Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25 a 30	1
	≥ 31	3
EDAD (años)	<45	1
	45-54	2
	>55	3
Cintura abdominal (cm)	♂ 94-102	3
	♀ 80-88	
	♂ >102	4
	♀ >88	
Hipertensión (o uso de antihipertensivos)	Positiva	2
Historia de glucosa elevada	Positiva	5
Sedentarismo	Ejercicio <1 h/semana	1
Dieta pobre	Vegetales y frutas <1/día	1

La propuesta recomienda que en la población pediátrica un puntaje mayor de 12 y en adultos mayor de 9, sea seguido de escrutinio glucémico con determinación de glucosa en ayunas y 2 horas post-carga de glucosa oral (75 gramos).

De acuerdo a los criterios de diagnóstico presentados previamente, se establece la presencia de prediabetes en cualquiera de los casos siguientes:

1. Glucemia en ayunas: 100-125 mg/dl (GAA)
2. Glucemia 2 hrs post carga: 140-199 mg/dl (TGA)
3. Combinación de 1 y 2

Valores inferiores no establecen el diagnóstico pero obligan al seguimiento anual con la misma prueba.

Si bien este sistema es útil en población, a nivel individual los médicos pueden ampliar la cobertura de detección con la presencia de 1 o más factores de riesgo señalados en la Tabla N° 2.

## 1.5 Tratamiento de la Prediabetes

### Introducción

En los últimos diez años, varios ensayos clínicos han sido publicados con respecto al tratamiento de la prediabetes con la finalidad de investigar la efectividad de estos tratamientos en retardar o abrogar la progresión de la prediabetes a diabetes manifiesta. En forma general, los estudios arrojan datos optimistas y permiten establecer que: 1) cambios en el estilo de vida son altamente efectivos en retardar la progresión de la prediabetes a diabetes, y, 2) los agentes farmacológicos que aumentan

**Tabla N° 2.** Manifestaciones clínicas y de laboratorio que orientan a Prediabetes

1. Edad: a cualquier edad, obligatorio >45años
2. Circunferencia de cintura: > 94 cms ♂ > 88 cms ♀
3. MC ≥25 Kg/m <sup>2</sup>
4. Historia familiar de DM 2 en familiares de 1er grado
5. Triglicéridos > de 150mgs/dl
6. HDL <40mgs/dl ♂ <50mgs/dl ♀
7. Hipertensión arterial o uso de antihipertensivos
8. HbA <sub>1c</sub> >6%
9. Antecedentes de Diabetes gestacional o hijos macrosómicos (> 3.8 kg)
10. Síndrome de ovarios poliquísticos
11. Antecedentes de enfermedad cardiovascular
12. Presencia de Acantosis Nigricans
13. Bajo peso al nacer (< 2.5 kg)

la sensibilidad a la insulina (metformina, glitazonas) ó que impiden la absorción de carbohidratos (Acarbosa) también confieren un efecto de retardo en la progresión de prediabetes a diabetes. Conviene señalar que el efecto es menos poderoso para la metformina comparada con los efectos de cambios en estilo de vida, pero las glitazonas son tanto o más poderosas en este respecto que el cambio en estilo de vida. Desafortunadamente, no contamos con ningún estudio clínico que investigue los efectos de combinar cambios en estilo de vida con medicamentos. En forma simplificada el tratamiento de individuos con prediabetes incluye primordialmente el cambio en el estilo de vida, teniendo como metas la pérdida de peso y el aumento en el ejercicio físico cotidiano. Si estas medidas no tienen el efecto deseado en un tiempo razonable, entonces se deberá complementar el tratamiento con medicamentos. Este esquema de tratamiento es fluido especialmente cuando se tiene en cuenta los datos recientes obtenidos con el tratamiento con una de las glitazonas (pioglitazona). El estudio ACT-NOW demostró disminución de la tasa incidente de diabetes de 82% (vs placebo) en individuos con prediabetes tratados con este medicamento. A continuación presentamos un análisis más detallado de los tratamientos para la prediabetes. Estudios con acarbosa además de la posibilidad de revertir la intolerancia a la glucosa, han mostrado información que sugiere una disminución del riesgo cardiovascular, menos riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial y mejoría del perfil de lípidos en pacientes con prediabetes.

## 1.6 Recomendaciones alimentarias para tratar a las personas con Prediabetes

De acuerdo a las evidencias se establece que la modifi-

cación en el estilo de vida de los individuos representa la primera alternativa de selección para la prevención de la DM, resultando la piedra angular tanto para el tratamiento como para la prevención de la DM 2. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido los factores del estilo de vida que tienen evidencia comprobada para prevenir la progresión hacia Diabetes tipo 2, los cuales se presentan en la tabla:

EVIDENCIA	DISMINUYEN EL RIESGO
Convincente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso en personas con sobrepeso.</li> <li>• Aumento de actividad física</li> </ul>
Probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibra dietaria</li> </ul>
Posible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácidos grasos n-3</li> <li>• Alimentos con bajo índice glucémico.</li> </ul>
Insuficiente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamina E</li> <li>• Cromo</li> <li>• Magnesio</li> <li>• Consumo moderado de alcohol</li> </ul>

\*Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization, Technical Report Series 916. Génova 2003

Para lograr los objetivos planteados se establecen las siguientes recomendaciones específicas para el establecimiento de planes alimentarios en personas con prediabetes.

### 1.6.1 Control del peso corporal.

La pérdida de peso moderada (5-7%) y el incremento en la actividad física previene o retarda el desarrollo de DM2 en individuos con prediabetes, confirmado por proyectos diversos. Las maniobras nutricias específicas fueron diseñadas para reducir la ingesta energética diaria aproximadamente en 300-500 Kcal/día por debajo del consumo energético total y habitual. De manera más específica, el consumo de grasa fue disminuido por debajo del 30% del valor energético total de la dieta, y el de grasa saturada a menos del 10%. Además se recomendó el consumo de fibra como mínimo 15g por cada 1000 kilocalorías (kcal) de consumo diario. Cabe señalar que en estos estudios, los cambios alimentarios se acompañaron del incremento en la actividad física (detallados más adelante) que provocaron un balance energético negativo. Para lograr la pérdida de peso y que esta se mantenga por periodos de tiempo prolongado, idealmente los cambios en las conductas del individuo deberán ser reforzados. Desafortunadamente no existen estudios que nos permitan establecer lineamientos específicos de mantenimiento del peso perdido durante la fase ini-

cial del tratamiento que permita desarrollar al paciente estrategias para mantener los cambios necesarios en su estilo de vida. El mantenimiento del peso perdido resulta más difícil que su disminución inicial y será necesario desarrollar estrategias y corroborarlas experimentalmente por medio de ensayos clínicos. En forma general, en esta etapa la dieta deberá ser restringida en kilocalorías y lípidos (no más del 25% del valor energético total de la dieta); es recomendable que el individuo establezca un auto-monitoreo frecuente del consumo de alimentos (tipo, cantidad y preparación de alimentos) y del peso corporal, a través de registros de alimentos y de su peso corporal una vez por semana. El mantenimiento de cambios dietéticos idealmente deberá ser acompañado del mantenimiento del aumento en actividad física (equivalente a un gasto de 2800 kcal/semana).

Lineamientos generales para el plan alimentario.

- Para aquellos individuos pre-diabéticos que se encuentren en un nivel óptimo de peso corporal (condición muy poco probable), se debe establecer como objetivo primario el mantenimiento de peso aunado al aumento de actividad física. Además de lograr un balance energético que permita mantener el peso, el individuo deberá limitar el consumo de grasas y aprender a seleccionarlas, cambiando el consumo de grasa saturada por grasa insaturada y eliminar los ácidos grasos trans además de incrementar el consumo de frutas, verduras, leguminosas, cereales integrales y nueces. Es recomendable limitar el consumo de azúcares simples y el consumo excesivo de sal.
- Para aquellos que presentan sobrepeso u obesidad la dieta debe ser restringido en calorías conservando todas las características de una alimentación saludable detallada en el párrafo anterior. La recomendación es lograr un déficit de 500 kilocalorías por día debajo del consumo real del paciente, lo cual resultará en una pérdida de peso de 250 a 500 gramos por semana, y una pérdida promedio de aproximadamente 8% a los 6 meses. Déficit energéticos mayores podrán ser recomendados si el individuo tiene obesidad muy acentuada e inclusive cirugía abdominal deberá ser valorada en sujetos con índice de masa corporal superior a 40. De manera general, la cantidad de energía total para lograr la pérdida de peso estará entre >1000 – 1400 kcal/día para mujeres y 1200 – 1800 kcal/día para hombres. Lo anterior sin descuidar la importancia de un plan de alimentación personalizado, calculado individualmente acorde al género, peso, talla, actividad física, que respete a su vez los hábitos y preferencias alimentarias del individuo y las costumbres regionales.

La distribución de nutrimentos específicos deberá ajustarse a las condiciones locales y preferencias del individuo pero en general es recomendable que se conforme a los lineamientos de macronutrimentos descritos en la siguiente tabla:

NUTRIMENTO	CONSUMO RECOMENDADO
Ácidos grasos saturados y trans	< 7% del total de kilocalorías
Ácidos grasos polinsaturados	≤ 10% del total de kilocalorías
Ácidos grasos monoinsaturados	≤ 20% del total de kilocalorías
Grasa total	≤ 25 - 30 % del total de kilocalorías
Colesterol	< 200 mg al día
Hidratos de carbono	45 – 60 % del total de kilocalorías (complejos>simples, ej.: frutas, verduras, granos integrales)
Fibra	25-35 gramos al día
Proteínas	15-20% del total de kilocalorías

\*Am J Clin Nutr 80:257-263, 2004.

## Hidratos de Carbono

Las dietas bajas en hidratos de carbono no se recomiendan, ya que los alimentos fuente de este nutriente proporcionan no tan sólo energía, sino además son en general ricos en minerales, vitaminas hidrosolubles y fibra. La recomendación es que el rango de ellos debe estar entre 45 – 65% de ingesta energética diaria. Es importante reconocer que a pesar del efecto glucémico de los azúcares (sobre todo los simples), resulta más importante la cantidad total de ellos durante las comidas y refrigerios que la fuente o tipo de los mismos, ya que todos los alimentos que contienen hidratos de carbono tendrán impacto sobre los niveles de glucosa sanguínea. Aunque la sacarosa no incrementa de manera importante los niveles de glucemia se prefieren otras fuentes de hidratos de carbono, porque el uso de azúcar no presenta ninguna ventaja ya que solamente provee de energía sin proporcionar ningún otro nutriente. El uso de este azúcar simple (como muchos otros) debe estar limitado y debe reemplazarse por otros alimentos que proporcionen hidratos de carbono complejos y otros nutrientes. Aunque el índice glucémico y el conteo de hidratos de carbono se han usado en forma exitosa en el manejo del control glucémico del paciente con diabetes manifiesta, para el caso del paciente con prediabetes estas recomendaciones no han sido establecidas, pero no estaría fuera del contexto de la prevención establecer este mismo manejo.

## Edulcorantes

La fructosa provoca una respuesta postprandial menor que cuando se consume sacarosa, sin embargo aumenta los lípidos séricos por lo que su consumo

como endulcorante no es recomendado, pero no existe razón para limitar el consumo de frutas o verduras que contienen este azúcar. Los edulcorantes no nutritivos (sacarina, aspartame, acelsulfame-K, sucralosa) son seguros para ser utilizados por los pacientes.

## Grasas

Reducir el consumo de grasa total y de manera particular la grasa saturada reduce el riesgo de desarrollar DM2. Ya que el incremento en la incidencia de DM2 está relacionada con un aumento en el consumo de grasa independientemente del total de kilocalorías, probablemente por efectos del consumo de grasa (excepción de los ácidos grasos n-3) en la sensibilidad a la insulina. La grasa saturada no debe exceder el 7% del consumo energético diario igual que para personas con alto riesgo cardiovascular y la grasa trans debe eliminarse de la dieta; el colesterol total deberá ser < 200 mg al igual que las personas con mayor riesgo cardiovascular.

## Vitaminas y Minerales

No existe evidencia de beneficio al suplementar con vitaminas, minerales y antioxidantes, estos nutrientes se cubren con el consumo de una dieta correcta.

## Alcohol

La recomendación específica para la ingesta de alcohol es de máximo 2 bebidas para hombres y una bebida para mujeres por día. Entendiéndose por una bebida la cantidad equivalente a 45cc (3 onzas) de tragos destilados, 150cc (5 onzas) de vino o 360cc (12 onzas) de cerveza. El consumo moderado ha sido relacionado con la mejoría en la sensibilidad a la insulina y presumiblemente en prevención de DM2, sin embargo los datos son inconsistentes.

## Fibra

Asegurar un consumo adecuado de fibra dietaria a través del consumo regular de cereales de grano entero o integrales, leguminosas, frutas preferentemente con cáscara, enteras o en porción y verduras crudas, logrando un consumo mínimo de 20 gramos por día.

## 1.7 Ejercicio físico en el tratamiento de la Prediabetes

El ejercicio físico es definido como un elemento de la actividad física global, donde el movimiento voluntario, habitualmente planeado, con una estructura definida y se lleva a cabo en forma repetitiva. El ejercicio es aceptado como uno de los cambios de estilo de vida que mejoran la calidad de vida de la gente en general y

de las personas con prediabetes en particular. Diversos estudios muestran que el ejercicio físico (aunado a los cambios en la alimentación antes señalados) retrasa la progresión de prediabetes a DM2 manifiesta en un 58% (3.5 años de observación).

El ejercicio físico se asocia a los siguientes cambios que explican el efecto en retardo de progresión hacia DM2 de prediabetes y además predicen disminución de riesgo cardiovascular:

1. Mejora la sensibilidad a la insulina
2. Mejora la tolerancia a la glucosa a través de la disminución de concentraciones pre y postprandial. La captación de glucosa por el músculo aumenta por aumento en la translocación de Glut4, incrementa las concentraciones de G6P y las reservas de glucógeno.
3. Coadyuva en el control de peso a través del aumento de gasto energético, y en la redistribución de los compartimentos del organismo manteniendo o aumentando la masa magra y disminuyendo la masa grasa. La pérdida de masa grasa es más acentuada en el compartimento visceral el cual está más íntimamente asociado a la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico que la grasa subcutánea. Algunos cambios neuro-endocrinológicos asociados a estos efectos metabólicos incluyen la elevación de los niveles séricos de la leptina, la proopiomelanocortina (POMC), la -melanocortina (-MSH) y la melanocortina-4 (MC-4). Además se ha documentado que el ejercicio disminuye los péptidos diabéticos como el neuropéptido-Y (NPY) y la proteína relacionada-agouti (AGRP).
4. Cambios en el perfil lipídico hacia un patrón cardioprotector: aumento en lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) y disminución de las lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL).
5. Disminución de las cifras de tensión arterial y por tanto mejoría en la función cardiovascular

### 1.7.1 Programa de ejercicio físico para individuos con Prediabetes

El programa de ejercicio físico en el individuo con prediabetes es similar al que se usa para sujetos sedentarios sin prediabetes. El plan pudiera esbozarse en la siguiente forma:

1. Evaluación médica inicial para determinar riesgo. Atención especial deberá prestarse a las limitaciones:
  - a. Enfermedad cardiovascular
  - b. Alteraciones ortopédicas
  - c. Otras (visual, neurológica, etc.)
2. Prescripción del ejercicio. No existe un sistema específico para el individuo con prediabetes. Si la persona que se evalúa tiene limitaciones la prescripción deberá entonces elaborarse en conjunto con un experto en entrenamiento. Asumiendo

ausencia de limitaciones, los componentes en la prescripción del ejercicio son: tipo de ejercicio, intensidad, frecuencia y duración. El primer paso es establecer una meta individual del nivel de intensidad y establecer una agenda temporal de metas intermedias.

### Ejercicio aeróbico

- a. Nivel de intensidad (meta final); se puede calcular el nivel aeróbico meta usando la ecuación de Astrand para frecuencia cardiaca (FC) DURANTE el ejercicio:
  - i.  $FC = (220 - \text{edad}) * 0.7$  (equivalente al 70% de la capacidad aeróbica máxima para la edad del individuo)
- b. Frecuencia de ejercicio. Metabólicamente, el efecto del ejercicio es evanescente (desaparece en unas 24-36 hrs) y por consiguiente, deberá realizarse idealmente en forma cotidiana, sin dejar transcurrir más de dos días sin realizarlo. A nivel práctico algunos individuos no podrán cumplir con este cometido, pero la recomendación deberá hacerse como se plantea.
- c. Duración del ejercicio. Recomendamos realizar ejercicio aeróbico por lo menos 30 minutos al día. Igualmente efectivo puede ser el ejercicio fraccionado en intervalos de 5 a 15 minutos hasta completar de 30 a 60 minutos por día. De acuerdo al estado físico de cada persona, el ejercicio se hará de 30 a 60 minutos por día.
- d. ¿Que tan rápido deberán alcanzarse estas metas? Asumiendo que el sujeto es sedentario, se le deberá presentar un plan progresivo. Hay muchos abordajes con respecto a lo anterior. Un abordaje simple es el establecer los minutos diarios de ejercicio que son FACTIBLES (30, 45 o 60). La recomendación en forma pragmática es entonces:
  - i. Bloquear el tiempo acordado para cada día (ejemplo: 45 min), ya sea en una sola sesión o en sesiones fraccionadas (por ejemplo 15 minutos antes de cada comida). El tipo específico de ejercicio es irrelevante siempre y cuando sea aeróbico y debe permitirse al participante escoger su rutina (caminar, trotar, correr, nadar, etc.).
  - ii. Las primeras 2 semanas el ejercicio deberá hacerse al nivel aeróbico acordado durante 1 de los 45 minutos bloqueados, el resto podrá hacerse a un nivel menor, confortable.
  - iii. De ahí en adelante, se aumenta 1 minuto más al nivel aeróbico acordado cada 1 o 2 semanas, lo que determina que el nivel meta establecido se alcanzará en 45 a 90 semanas (9-18 meses). Aunque el programa parezca lento en alcanzar la meta, si se cumple como se prescribe, los efectos se harán evidentes antes de alcanzar la meta acordada.



La formalidad de esta prescripción puede traducirse en folletos simples y podemos inclusive crear cartillas de progreso. El médico debe incorporar en la visita a la clínica, preguntas en relación al progreso del sujeto en el programa de ejercicio para enfatizar la importancia del ejercicio en la prevención de la diabetes manifiesta y deberá mantener informado al participante de las determinaciones laboratoriales para reforzar los beneficios individuales obtenidos.

## 1.8 Tratamiento farmacológico de la Prediabetes

Los siguientes son los medicamentos que han sido evaluados en ensayos clínicos específicamente para determinar su efecto en individuos con prediabetes para determinar si existe un efecto positivo de retardo en la progresión hacia DM2 manifiesta (en paréntesis se indican los estudios):

- a) Metformina (Diabetes Prevention Program, DPP)
- b) Acarbosa (Ensayo clínico STOP)
- d) Orlistat (Estudio XENDOS)
- c) Glitazonas (Estudios TRIPOD, PIPOD, DREAM y ACT-NOW)

El Programa de Prevención de Diabetes (DPP) se efectuó en Estados Unidos. Participaron 27 centros clínicos, y se enrolaron 3,234 (mayores de 25 años) con IMC > 24 y prueba de tolerancia a la glucosa alterada en 2 ocasiones. El estudio distribuyó los participantes en 3 grupos: 1) modificación en los cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio), 2) metformina (850 mg dos veces al día) y 3) placebo. Como se muestra en la figura, el DPP demostró que los participantes en el grupo 1 (pérdida de peso y ejercicio) redujeron 3 años la tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en 58% comparados con los participantes en el grupo 3. La administración de metformina (Grupo 2) redujo la tasa incidente 31% en comparación con el grupo control.

En el estudio STOP-NIDDM se estudiaron pacientes con intolerancia a la glucosa a quienes se les prescribió Acarbosa y se observó una reducción de la glucosa de ayuno y postprandial. Los participantes fueron evaluados durante 3.33 años y los investigadores anunciaron que este medicamento fue capaz de producir una reducción en la tasa de diabetes en 25% comparada con la tasa del grupo control. En este grupo de paciente el 28% se mantuvo en intolerancia a la glucosa y sólo un 32.7% evolucionó a diabetes. En un análisis complementario de la información se identificó un menor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y un descenso significativo en los niveles de LDL colesterol.

El estudio XENDOS investigó el efecto de Xenical en la prevención de diabetes en individuos obesos (IMC > 30). Después de seguimiento por espacio de 4 años

de tratamiento, los participantes en el grupo activo tuvieron una disminución de riesgo relativo de 45% comparados con el grupo control con respecto a tasa incidente de diabetes.

Los datos que apoyan a las TZD se apoyan en varios estudios como se indica de antemano. Tanto el TRIPOD como el PIPOD investigaron el efecto de las TZD en la tasa incidente de diabetes en mujeres post-embarazo en quienes se había establecido el diagnóstico de diabetes gestacional. La población fue similar en ambos estudios (mexicano-americanas) y el equipo de investigadores fue el mismo para ambos estudios. El uso tanto de troglitazona (TRIPOD) como de pioglitazona (PIPOD) se asoció a disminución de la tasa de incidencia para diabetes mellitus de 50% comparada con la población control.

Los 2 estudios restantes (DREAM, ACT-NOW) fueron diseñados para investigar los efectos del uso de TZD en la tasa incidente de diabetes en individuos con prediabetes. DREAM utilizó rosiglitazona y ACT-NOW, pioglitazona. El uso de rosiglitazona se asoció a una reducción de la tasa incidente de diabetes de 60% por espacio de 4 años. ACT-NOW reportó recientemente en la reunión anual de la ADA que el uso de pioglitazona se asoció a una reducción del 82% en la tasa de diabetes por espacio de 3.2 años. Sin lugar a dudas que esta reducción es el efecto más poderoso documentado hasta la fecha de cualquier tipo de intervención para retardar la progresión de prediabetes a diabetes manifiesta.

Cabe indicarse que el simple retraso documentado durante los estudios no es definitivo en cuanto a prevención de diabetes. Como lo señala Buchanan, estos medicamentos tienen efectos bien definidos en glucemia (metformina, acarbosa, TZD) y en peso (orlistat) que desafortunadamente es el marcador que se ha usado en los ensayos clínicos para sustentar el efecto preventivo. Obviamente, no podemos definir si los efectos eugluceimiantes de estos medicamentos son sólo eso, o bien hay un efecto tisular real que se traduzca en prevención real, aunque se reconocen los efectos benéficos para la corrección de la resistencia a la insulina de Merformina y TZDs.. A favor de los datos, estos estudios han sido bien diseñados, con poblaciones control, aleatorizados, realizados en diferentes ciudades y en poblaciones diversas.

### 1.8.1 Fases del tratamiento de la Prediabetes.

Una vez que hemos analizado la evidencia a favor de un tratamiento adecuado de la prediabetes, nuestro consenso recomienda considerar las dos siguientes fases terapéuticas:

#### Fase 1 - Programa de modificación en el estilo de vida (dieta, ejercicio)

Consideramos que 6 meses (máximo 12 meses) es un lapso de tiempo adecuado para evaluar la eficacia de

esta modalidad de tratamiento. Los parámetros fundamentales para evaluar eficacia son: a) pérdida de peso (alrededor de un 5% de peso original), b) indicadores metabólicos (glucosa en ayuna, CTGO). Aunque otros parámetros son afectados en forma positiva por la modificación del estilo de vida (perfil lipídico, niveles de insulina, etc.), la glucemia es el marcador único que tenemos para evaluar la progresión hacia diabetes.

## Fase 2 - Programa complementario con farmacoterapia

Desafortunadamente NO existe ningún ensayo clínico que examine el poder del uso simultáneo de cambios en estilo de vida y farmacoterapia. Más aún no existen ensayos clínicos que hayan investigado los posibles efectos aditivos o sinérgicos de combinaciones farmacológicas.

En consecuencia las recomendaciones farmacológicas son basadas en los datos disponibles y en las opiniones expertas de los participantes en este consenso.

Si la fase 1 (TABLA 3) no se acompaña de efectos positivos en la glucemia, consideramos que es necesario complementar el tratamiento con farmacoterapia. La elección del fármaco específico depende de muchos factores.

Generalmente se presenta a la obesidad como una condición que justifica la elección de la metformina debido a la pérdida ponderal que acompaña el uso de este medicamento. En algunos países se encuentra disponible una formulación de metformina de liberación prolongada, que puede ser dada una vez al día y que ha demostrado disminuir considerablemente los efectos gastrointestinales y favorecer el apego al tratamiento.

Sin embargo, los datos del DPP mostraron que la metformina es relativamente poco poderosa con respecto a la prevención de la progresión de prediabetes a diabetes, con una eficacia mucho menor que los cambios en estilo de vida y aún más baja potencia con los resultados obtenidos con el uso de las TZD. Tanto Orlistat como Acarbosa tienen efectos favorables pero no alcanzan el poder de los cambios de estilo de vida o de las TZD.

Las TZD promueven ganancia de peso pero tienen un efecto mucho más poderoso como preventivos de diabetes, con una nivel de hasta 82% anunciado recientemente para la Pioglitazona. De ser replicable, el hallazgo anterior sería un argumento para colocar a las TZD como fármacos

de primera línea. Aunque el costo es más alto, el ahorro que se capitalizaría con la prevención de diabetes manifiesta, justificaría la inversión.

Tanto la metformina como la acarbosa tienen un perfil de seguridad aceptable y son los fármacos que se recomiendan como de primera línea. Aunque la evidencia de ensayos clínicos son altamente sugestivas de eficacia, el uso de las glitazonas aún tienen el reto de seguridad por lo que hay que hacer una selección de pacientes sin riesgo significativo para fracturas, especialmente en mujeres y para insuficiencia cardíaca.

No hay datos por el momento para poder recomendar el uso de los nuevos medicamentos basados en el eje de incretinas (ejemplos: inhibidores de la DPP4, Exendina-4) o las glitinidas.) pero los datos preliminares de estudios fase III sugieren que éstos fármacos podrán tener resultados favorables.

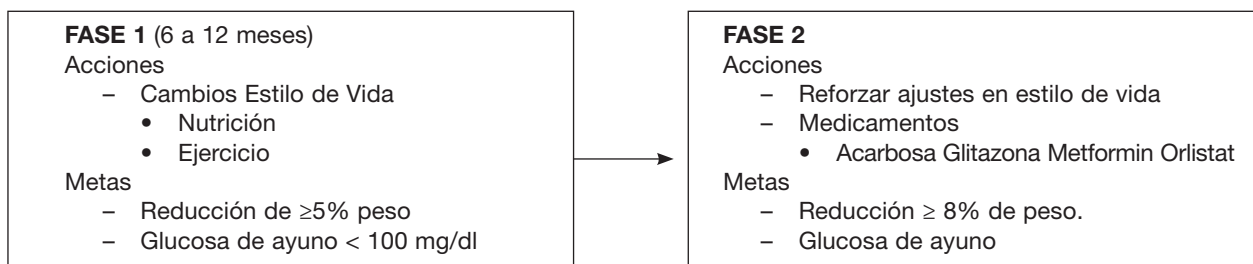
El tratamiento de la hipertensión arterial y la dislipidemia deberán seguir los mismos lineamientos que para los enfermos con diabetes. El uso de estatinas deberá ser por lo mismo liberal al igual que los productos farmacológicos hipotensores (inhibidores de ECA, diuréticos, etc.) En los pacientes jóvenes y en niños el énfasis es en el cambio en estilo de vida ya que no existen ensayos clínicos que apoyen ampliamente a uno u otros medicamentos.

El manejo bariátrico del paciente con prediabetes dista de tener bases suficientes para seleccionar alternativas cuando los cambios en estilo de vida no producen los resultados buscados. Probablemente, Orlistat tiene el registro de datos más favorable, aunque su efecto es moderado cuantitativamente y tiene costo económico elevado. La sibutramina no se recomienda en general por no tener estudios de duración adecuados pero será de utilidad si logra reducir el peso del paciente bajo la prescripción de un médico calificado.

La cirugía bariátrica es el método de control de peso más efectivo en pacientes con IMC mayor de 40 o de 35 con patología metabólica. Este beneficio se debe evaluar en contraposición al costo, riesgo de morbilidad (anestesia y quirúrgico) y la necesidad de un equipo multidisciplinario que relega esta alternativa a centros especializados y con experiencia.

Las dosis de los medicamentos discutidos se presentan en la siguiente Tabla 4.

**Tabla N° 3.** Tratamiento de la Prediabetes



**Tabla N° 4.** Fármacos recomendados en el tratamiento de Prediabetes

	Dosis (rango)
Pioglitazona	15-45 mg/día
Rosiglitazona	2-8 mg/día
Metformina	500-2550 mg/día
Acarbosa	50-100 mg con cada alimento
Orlistat	120 mg con cada alimento

## 1.9 Perspectivas y propuestas

El diagnóstico de la prediabetes se basa en la cuantificación de la glucosa en sangre. Los puntos de corte han sido motivo de discusión. Hay que reconocer que el riesgo de complicaciones vasculares y metabólicas es una función continua del marcador (glucosa en sangre) y por lo tanto estos cortes necesitarán reevaluarse continuamente y muy seguramente se reducirán conforme se acumule más información. Si los resultados del Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”

son confirmados en otras instituciones latinoamericanas, el punto de corte para la glucosa en ayunas deberá ser disminuido a 95 mg/dl.

No existe ninguna evidencia que demuestre que la disminución de glucosa en sangre en los pacientes con prediabetes se acompaña de disminución de eventos cardiovasculares. Esta es un área prioritaria de investigación. El tratamiento de la prediabetes está aún en flujo; los datos más firmes son para los cambios en estilo de vida y algunos medicamentos. Desafortunadamente, no existe un solo ensayo clínico que haya investigado si la combinación de medicamentos con cambios en estilo de vida tiene o no efectos complementarios o sinérgicos. Un reto de estrategia es la implementación de un sistema de evaluación de riesgo que compute en forma automática este riesgo usando datos del expediente clínico y exámenes de laboratorio.

El reto de investigación que continúa eludiendo los esfuerzos de numerosos laboratorios en el mundo es la definición de los elementos genéticos que pudieran identificar a individuos con riesgo de diabetes en etapas pre-hiperglucémicas y por lo tanto candidatos a programas de prevención intensos.

### Lecturas recomendadas

- Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, Hä-Mäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J;** Finnish Diabetes Prevention Study Group: Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368:1673-1679
- Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH:** The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371:1783-1789
- 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; 24:137-144
- DREAM Trial Investigators:** Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care* 2008; 31:1007-1014
- Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Temprosa M.** The Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005; 28:888-894
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group:** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S; Diabetes Prevention Program Research Group:** The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:611-619
- Stern MP, Williams K, Haffner SM:** Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575-581
- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB:** Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145 :439-444
- Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM:** The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 8-13
- Weiss R, Caprio S, Trombetta M, Taksali SE, Tamborlane WV, Bonadonna R:** Cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005; 54:1735-1743
- Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glu" mer C, Carstensen B, Ramachandran A, Dong Y, Gao W:** Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47:1396-1402
- Bloomgarden ZT:** American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008; 31: 2062-2069

14. **Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE; Diabetes Prevention Program Research Group:** The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323–332
15. **Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Qiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac A, Wareham NJ; EDEG.** The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia* 2006; 49:822– 827
16. **Nichols GA, Hillier TA, Brown JB:** Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:228 –233
17. **Yang W:** The preventive effect of acarbose and metformin on the progression of diabetes mellitus in the IGT population: a 3-year multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 17:131–136
18. **The DECODE Study Group, the 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; 26:688–696
19. **Guidance for industry, diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention** [articleonline]. Available from <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/7630dft.pdf>, p. 17. Accessed 9 August 2008
20. **Wadden TA, Crerand CE, Brock J:** Behavioral treatment of obesity. *Psych Clin North Am* 2005; 28:151–170
21. **Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, Beyan H, Hawa MI, Blinko S, Edwards R, Spector TD, Leslie RDG:** Evidence for independent heritability of the glycation gap (glycosylation gap) fraction of HbA1c in nondiabetic twins. *Diabetes Care* 2006; 29: 1739–1743
22. **Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM:** The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 2003; 26:3153–3159
23. **DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Study Group:** Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317:371–375
24. **Williams DE, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Gregg EW, Geiss LS, Engelgau MM, Narayan KM, Imperatore G:** Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999–2000. *Pediatrics* 2005; 116:1122–1126
25. **Sun SS, Liang R, Huang TT, Daniels SR, Arslanian S, Liu K, Grave GD, Siervogel RM:** Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008; 152:191–200
26. **Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, Marcovina S, Mather K, Orchard T, Ratner R, Barrett-Connor E, the Diabetes Prevention Program Research Group:** Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54:1566–1572
27. **Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP):** 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; 49:289 –297
28. **Redmon JB, Reck KP, Raatz SK, Swanson JE, Kwong CA, Ji H, Thomas W, Bantle JP:** Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1311–1315
29. **Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P:** Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159:882–890
28. **Bloomgarden ZT:** American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008; 31: 2062–2069
30. **Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW:** Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30:1219–1225
31. **Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G:** What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65:79–88
32. **Cali AM, Bonadonna RC, Trombetta M, Weiss R, Caprio S:** Metabolic abnormalities underlying the different prediabetic phenotypes in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1767–1773
33. **Li CL, Pan CY, Lu JM, Zhu Y, Wang JH, Deng XX, Xia FC, Wang HZ, Wang HY:** Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 1999; 16: 477–481
34. **Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB:** A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2447–2453
35. **Kitabchi AE, Temprosa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB, Shamooh H, the Diabetes Prevention Program Research Group:** Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes* 2005; 54:2404
36. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjö Ström L:** XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155–161
37. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, the ADOPT Study Group:** Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–2443
38. **Bloomgarden ZT:** American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: part one. *Diabetes Care* 2008; 31: 2062–2069
39. **Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB:** A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2447–2453
40. **Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE, the Atherosclerosis Risk in Communities Investigators:** Identifying individuals at high risk for diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28:2013–2018