



## La prediabetes y su impacto sobre la salud cardiovascular: Artículo de revisión

Prediabetes and its impact on cardiovascular health: A review article

Nathalia Buitrago-Gómez<sup>1\*</sup> [orcid.org/0000-0001-7466-9645](https://orcid.org/0000-0001-7466-9645)

Lunevar Figueroa<sup>1</sup> [orcid.org/0000-0001-6155-4961](https://orcid.org/0000-0001-6155-4961)

María Eugenia Casanova<sup>1</sup> [orcid.org/0000-0002-5724-2938](https://orcid.org/0000-0002-5724-2938)

1. Especialización de Medicina Interna, Universidad Libre Cali. Cali, Colombia.

Fecha de recepción: Abril 7 - 2021

Fecha de revisión: Marzo 28 - 2022

Fecha de aceptación: Abril 29 - 2022

*Buitrago-Gómez N, Figueroa L, Casanova ME. La prediabetes y su impacto sobre la salud cardiovascular: artículo de revisión. Univ. Salud. 2022; 24(2):170-183. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.222402.270>*

### Resumen

**Introducción:** La prediabetes es un estado intermedio de hiperglicemia, con una alta prevalencia en la población colombiana. Su relación con enfermedad cardiovascular y complicaciones macro y microvasculares se ha establecido, incrementando la evidencia científica en la literatura reciente. **Objetivo:** Describir las enfermedades cardiovasculares (complicaciones macrovasculares) relacionadas con prediabetes, su diagnóstico, fisiopatología, el enfoque de manejo y el tratamiento avalado para prevenir estas complicaciones. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda de artículos científicos en *Medline* entre 2015 y 2021. **Resultados:** Se seleccionaron 83 artículos. Se describe la relación de prediabetes con enfermedad cardiovascular, mortalidad, diagnóstico y tratamiento conforme a la literatura actualizada. **Conclusiones:** La importancia de la prediabetes radica en su asociación con complicaciones macrovasculares y su mortalidad, lo que pone en evidencia la importancia de estudiarla, seguirla y tratarla para evitar la progresión a diabetes mellitus, el desarrollo de desenlaces que finalizan en aumento de la morbimortalidad, alteración de la calidad de vida e incremento de los costos en salud.

**Palabras clave:** Estado prediabético, enfermedades cardiovasculares, prevención primaria. (Fuente: DeCS, Bireme).

### Abstract

**Introduction:** Prediabetes is an intermediate state of hyperglycemia with a high prevalence in the Colombian population. The relationship between prediabetes and cardiovascular disease as well as its association with macro and microvascular complications has been established, with scientific evidence increasing in recent literature. **Objective:** To describe cardiovascular diseases (macrovascular complications) related to prediabetes, their diagnosis, physiopathology, management approach, and treatment to prevent those complications. **Materials and methods:** A narrative review of the literature was conducted, searching for scientific articles in *Medline* during the 2015-2021 period. **Results:** 83 articles were selected, which described the relationship between prediabetes with cardiovascular disease, mortality, diagnosis, and treatment based on recent reports. **Conclusions:** The importance of prediabetes lies in its association with macrovascular complications and its mortality. This association highlights the importance of studying, monitoring, and treating this disease to avoid its progression to diabetes mellitus, the development of outcomes that end in increased morbidity and mortality, diminished quality of life, and increased health care costs.

**Keywords:** Prediabetic state; cardiovascular diseases; primary prevention. (Source: DeCS, Bireme).

#### \*Autor de correspondencia

Nathalia Buitrago Gómez

e-mail: [natalia-buitrago@unilibre.edu.co](mailto:natalia-buitrago@unilibre.edu.co)

## Introducción

La prediabetes está siendo ampliamente reconocida como un término que define a aquellos individuos cuyos niveles de glucosa están por debajo del umbral de corte para diagnosticar diabetes, pero por encima de lo que es considerado como “normal”<sup>(1)</sup>. Acorde a los Centros para la Prevención y el Control de las enfermedades (CDC), la prediabetes afecta 81 millones de adultos en Estados Unidos, incluso el 90% de los pacientes con prediabetes no saben que la padecen<sup>(2)</sup>. De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF), la prevalencia mundial de prediabetes varía entre 6% y 14%, con una estimación ajustada por edad para Colombia de 20 a 79 años, entre el 8% al 10%<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico de prediabetes es definido por la *American Diabetes Association* (ADA)<sup>(4)</sup> como glicemia en ayunas entre 100-125 mg/dL, postprandial de 140-199 mg/dL, o hemoglobina glicosilada (A1C) entre 5,7% - 6,4%. La reciente actualización de la ADA indica los criterios para realizar tamizaje para diabetes o prediabetes en adultos asintomáticos, demarcando como fundamental, hacer investigación activa en aquellos con sobrepeso u obesidad si presentan adicionalmente familiares de primer grado con diabetes (DM), etnicidad de alto grado (latinos, afrodescendientes, nativos americanos), historia de enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión (HTA), colesterol HDL <35 mg/dL o nivel de triglicéridos >250 mg/dL, mujeres con ovario poliquístico (SOP), inactividad física, u otras condiciones relacionadas con resistencia a la insulina como *acantosis nigricans* u obesidad severa<sup>(5)</sup>. Cabe destacar, que los pacientes con prediabetes deben continuar siendo tamizados anualmente, así como aquellas mujeres con diabetes gestacional (DMG) cada 3 años, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), y todo paciente mayor de 45 años<sup>(4)</sup>.

En Colombia por su parte, la identificación de los sujetos en riesgo de prediabetes se realiza a través de escalas de riesgo, en donde destaca la *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC), que ha demostrado ser útil por su simplicidad y la rapidez de su aplicación, además de que es una herramienta validada en Colombia, con la propuesta de tamizar anualmente con glicemia en ayunas si el valor de FINDRISC es mayor o igual a 12<sup>(3)</sup>. Recientemente, Ocampo *et al.*,<sup>(6)</sup> realizaron un estudio transversal aplicando este cuestionario e investigaron marcadores glicémicos en aquellos con

puntaje mayor o igual a 12, encontrando que en 796 participantes, el 36,8% tuvieron un FINDRISC con esta puntuación, y de éstos a 30% se les realizó diagnóstico de prediabetes<sup>(6)</sup>.

La prediabetes es ampliamente reconocida como un estado metabólico importante, debido a la alta predisposición que presentan los individuos de progresión a diabetes, así como la presentación de patologías normalmente asociadas con esta enfermedad, tales como retinopatía diabética, neuropatía, nefropatía y complicaciones macrovasculares<sup>(7)</sup>. Las consecuencias de la prediabetes son significativas; la tasa de progresión desde prediabetes a DM puede ser tan alta como 5%-10% cada año, sin embargo, el punto más importante es que la prediabetes incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)<sup>(2)</sup>.

Se ha reportado que la incidencia de DM en un período de 20 años, es mayor al 90% en los sujetos con prediabetes<sup>(8)</sup>. Su relación con complicaciones microvasculares está bien establecida, como la neuropatía periférica, en donde el daño ocurre en etapas tempranas, estando presente en aproximadamente el 11% y el 25% de personas con prediabetes, quienes manifiestan además disfunción autonómica, a través de la variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca y la prevalencia aumentada de disfunción eréctil<sup>(9)</sup>. Incluso, se ha encontrado prediabetes en un 25%-62% de pacientes con neuropatía periférica idiopática<sup>(10)</sup>. Asimismo, el programa de prevención de Diabetes (DPP), evidenció que el 7,9% de los pacientes con estado prediabético tenían retinopatía<sup>(11)</sup>. Al mismo tiempo, una revisión sistemática encontró que la prediabetes está asociada modestamente con un aumento del riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), por lo que si se documenta ERC en estos pacientes se debe realizar un manejo agresivo<sup>(12)</sup>.

La misma guía de DM de la ADA pauta que la prediabetes no debe ser vista *per se* como una entidad clínica, sino como un riesgo incrementado para DM y ECV, sobre todo por su asociación con obesidad, especialmente abdominal; dislipidemia aterogénica e HTA<sup>(5)</sup>. El objetivo de este artículo es describir las enfermedades cardiovasculares (complicaciones macrovasculares) relacionadas con prediabetes, su diagnóstico, fisiopatología, el enfoque de manejo y el tratamiento avalado para prevenir estas complicaciones.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda de artículos científicos en *Medline* a través de *Pubmed*, *SciELO* y *LILACS*. La estrategia de búsqueda se elaboró utilizando los términos *Medical Subject Heading Terms* (MeSH): *prediabetic state*, *cardiovascular diseases*, *Peripheral Arterial Disease*, *Stroke*. En español se usó: estado prediabético, enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular. Se buscó en forma individual o en conjunto con los operadores booleano "AND" "OR" para obtener resultados concretos y dirigidos al objetivo. La búsqueda bibliográfica estuvo limitada a artículos publicados entre el año 2015 a 2021 en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron por medio de lectura crítica a los resúmenes o texto completo, en donde fueron evaluados e incluidos de acuerdo a los siguientes criterios:

- Adultos mayores de 18 años

- Relación entre prediabetes y enfermedad cardiovascular o complicaciones macrovasculares
- Manejo de prediabetes
- Enfoque de riesgo cardiovascular (RCV) en prediabetes

### Exclusión:

- Diabetes únicamente
- Relación con complicaciones microvasculares
- Idioma diferente a inglés o español

### Población

Se seleccionaron artículos que incluyeran pacientes con diagnóstico de prediabetes de acuerdo a los criterios de la guía de la *American Diabetes Association* (ADA) vigente.

## Resultados

La Figura 1 muestra el flujograma con la búsqueda, selección y exclusión de artículos.

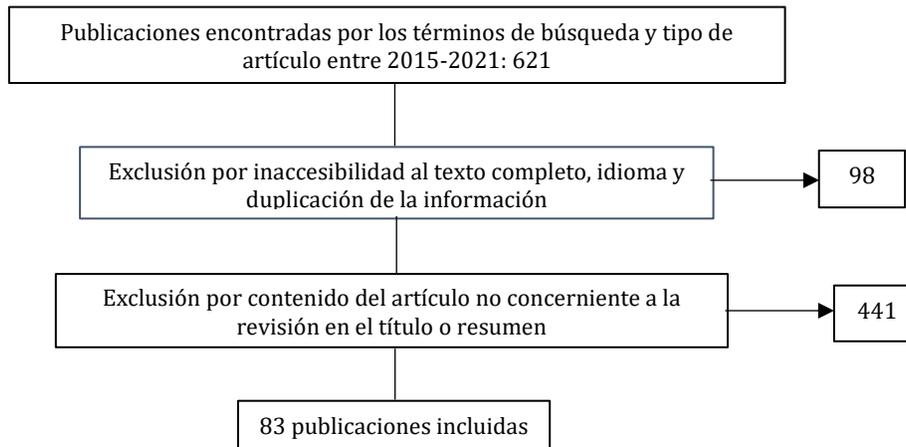


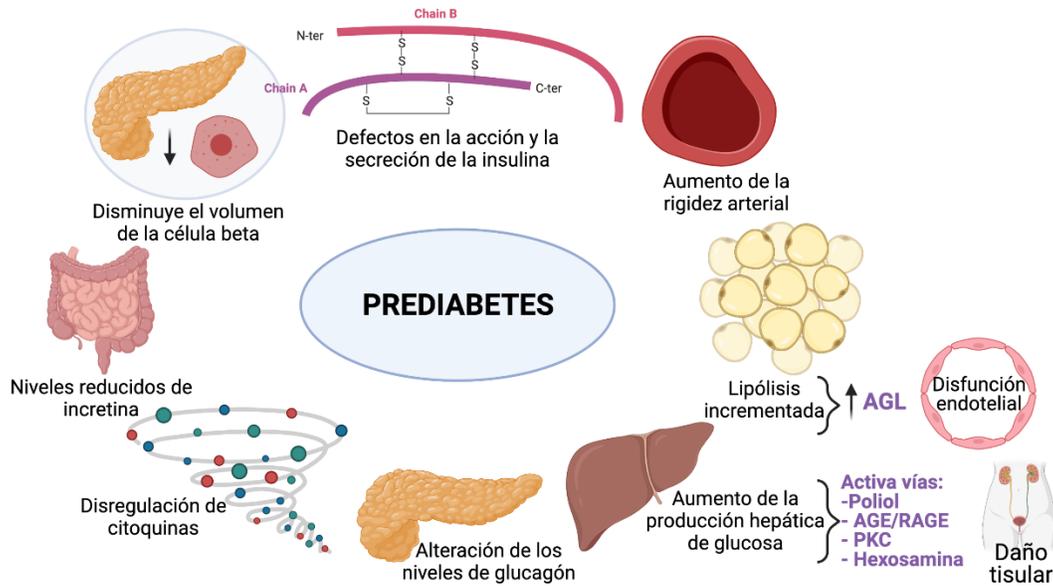
Figura 1. Búsqueda, selección y exclusión de artículos

## Discusión

### Fisiopatología

El preludeo de la diabetes es la prediabetes y cada vez está siendo más reconocido que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la DM, son los mismos presentes en el estado prediabético<sup>(13)</sup>. La

hiperglicemia *per se* afecta la función endotelial en prediabetes, junto con muchos otros mecanismos en donde el aumento de ácidos grasos libres (AGL), el tejido adiposo visceral (TAV), el aumento del sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) conllevan a un proceso de estrés oxidativo e inflamación que desencadena la disfunción endotelial, fibrinolítica y la propensión a eventos vasculares<sup>(14)</sup>. La Figura 2 resume estos mecanismos fisiopatológicos de la prediabetes.



**Figura 2.** Mecanismos fisiopatológicos descritos en prediabetes. Convenciones: AGL: ácidos grasos libres. PKC: proteína-quinasa C. AGE: productos finales de glicosilación avanzada. RAGE: Receptor para productos finales de glicación avanzada. N-ter: amino terminal. C-ter: carboxilo terminal. Chain A: Cadena polipeptídica A. Chain B: cadena polipeptídica B. Creado en BioRender®.

La generación de las distintas complicaciones en la prediabetes, ha intentado ser explicada desde el punto de vista fisiopatológico, por la producción del ambiente tóxico desencadenado por la hiperglicemia intracelular, que ha sido ligada a la activación de cuatro vías que finalizan en daño tisular, como el poliol que reduce la capacidad antioxidante celular; la vía de los productos de glicación avanzada que conlleva a una expresión génica alterada así como la respuesta de factores de crecimiento y citoquinas; la activación de la proteína quinasa C (PKC) que altera la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), factor de crecimiento endotelial vascular y especies reactivas de oxígeno; así como la vía de la hexosamina que puede modificar proteínas y la expresión génica<sup>(9)</sup>.

Recientemente Gateva *et al.*,<sup>(15)</sup> realizaron un estudio en donde incluyeron 76 pacientes divididos en un grupo con obesidad sin alteración glicémica y otro con obesidad y prediabetes, encontrando que los niveles de pentosidina y receptores de los productos de glicación avanzada (RAGEs) fueron similares en ambos grupos y no se correlacionaron con los marcadores de complicaciones micro y macrovasculares. Este fenómeno se ha dilucidado al demostrar que los otros factores que conforman al

síndrome metabólico, como obesidad, dislipidemia e HTA son los que tienen un papel fundamental en el desarrollo de estas complicaciones, especialmente las macrovasculares<sup>(15)</sup>.

Otro de los puntos relacionados con el desarrollo de ECVA en prediabetes es el aumento en los niveles de lipoproteína (Lp) a, los cuales se han descrito como asociados significativamente con la incidencia aumentada de ECVA en pacientes con prediabetes ( $RR=1,35$ ;  $IC\ 1,07-1,69$ );  $p=0,03$ . Esto demarca la importancia de añadir a la Lp(a) como un factor de riesgo tradicional que permite predecir el riesgo de ECVA<sup>(16)</sup>.

### Conversión de prediabetes a DM2

Los estudios sugieren que del 5%-15% de individuos con prediabetes desarrollarán DM2 cada año, dependiendo de la etnicidad, anormalidad glicémica y el umbral usado para definir prediabetes. Fazli *et al.*,<sup>(17)</sup> demostraron cómo los grupos étnicos de alto riesgo progresaron más rápidamente ante edades menores y un nivel más bajo de glucosa que las poblaciones europeas.

Existen múltiples puntos de corte para definir prediabetes, por lo que el estudio ARIC<sup>(18)</sup> realizado

en 10.844 participantes sin diagnóstico de DM, reportó que el corte de glicemia en ayunas de la ADA fue el marcador más sensible para resultados clínicos mayores, mientras que los valores de A1C de ADA y OMS; y de glicemia en ayunas de la OMS fueron los más específicos.

Al mismo tiempo, se ha encontrado que la prevalencia de prediabetes difirió considerablemente en mujeres y hombres cuando se aplican las definiciones de la ADA u OMS; así como las mujeres tuvieron mayor riesgo de progresar a diabetes, aunque fue menor en mujeres u hombres con prediabetes definida por ADA comparada con la OMS. Este estudio concluye que se debe mejorar las definiciones de prediabetes considerando valores diagnósticos apropiados para el género y la edad<sup>(19)</sup>.

### **Complicaciones macrovasculares de la prediabetes**

La prediabetes es altamente prevalente en pacientes con enfermedad macrovascular. La enfermedad macrovascular como el accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad arterial coronaria (EAC), falla cardíaca y enfermedad arterial periférica (EAP) constituyen la principal causa de muerte en países desarrollados e incluso una importante causa de morbilidad, por lo cual, tratar factores relacionados como la prediabetes puede reducir esta carga de forma significativa<sup>(20)</sup>.

Yu *et al.*,<sup>(21)</sup> realizaron un estudio de cohorte que evaluó 88.330 pacientes con prediabetes y documentaron que la incidencia de enfermedades cardiovasculares era de 1.152 por 1.000 personas año y que estos pacientes con historia familiar de diabetes, historia personal de HTA y un índice de masa corporal (IMC) elevado se les incrementó el riesgo de complicaciones cardiovasculares con un *RR* ajustado de 1,39. Estudios observacionales sugieren que la prediabetes está ampliamente relacionada con las complicaciones de la diabetes, y especialmente con enfermedad arterial coronaria<sup>(22)</sup>.

### **Enfermedad cardiovascular**

Múltiples estudios, revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado la asociación existente entre prediabetes y enfermedad cardiovascular, cuando se compara con participantes normoglicémicos y en modelos multivariados ajustados, que logran reportar su correlación con ECV con un *RR* de 1,15 en meta-análisis<sup>(23)</sup> y 1,34 en estudios de cohorte<sup>(24)</sup>. Se sabe, que si bien la prediabetes incrementa el riesgo

de ECV, este se ve aumentado principalmente por su relación con otros factores de riesgo convencionales, lo que apoya la importancia de medir estos factores de riesgo y manejarlos apropiadamente<sup>(25)</sup>.

En cuanto a la falla cardíaca con fracción de eyección reducida, se encontró que entre aquellos pacientes con prediabetes hubo mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos (*RR*=1,27 *IC95%* 1,1-1,47; *p*<0,001) comparado con no diabéticos y se reportó una prevalencia de prediabetes de 40% entre los pacientes que no tenían un diagnóstico conocido<sup>(26)</sup>. Se ha documentado, que el metabolismo anormal de glucosa, incluyendo prediabetes, está asociado con incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo independientemente de la hipertensión<sup>(27)</sup>.

Referente a la ECVA, la prediabetes está asociada con un incremento de EAC con un *RR*=1,16 (*IC95%* 1,11-1,21)<sup>(23)</sup>; también con aterosclerosis carotídea que se documenta en el 45,1% de pacientes con prediabetes<sup>(28)</sup> con un *OR* de 1,64 (*IC95%* 1,05-2,57; *p*=0,03)<sup>(29)</sup>. Estudios de cohorte retrospectiva, usando prueba de tolerancia a la glucosa, han encontrado que la presencia de prediabetes en pacientes que previamente han sufrido eventos de infarto agudo de miocardio (IAM), está asociada con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) así como resultados adversos pese a una prevención secundaria adecuada<sup>(30)</sup>.

Cabe destacar, que esta asociación entre MACE después de IAM en contexto de prediabetes, se ha documentado especialmente ante el uso de carga de glucosa a las 2 horas, como la prueba que mejor predice el pronóstico en estos pacientes<sup>(31)</sup> cuando se compara con glicemia en ayunas<sup>(32)</sup> o hemoglobina glicada<sup>(33)</sup>. Incluso, se ha descrito la importancia de añadir la prueba de tolerancia a la glucosa para mejorar la capacidad de predicción de los modelos que contienen el *score* de riesgo del *GRACE*<sup>(34)</sup>. En Colombia, se realizó un estudio observacional multicéntrico que incluyó además a Ecuador, documentando que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa tiene una importante significancia pronóstica a corto y largo plazo en pacientes latinoamericanos sobrevivientes a un primer IAM<sup>(35)</sup>.

Recientemente, Laichuthai *et al.*,<sup>(36)</sup> realizaron un meta-análisis en el que buscaron evaluar la prevalencia de prediabetes en paciente con IAM sin historia conocida de diabetes, documentando que la

prediabetes confería un mayor riesgo de mortalidad comparado con los pacientes con tolerancia normal a la glucosa ( $RR=1,36$   $IC95\%$  1,13-1,63,  $p<0,001$ ) y MACE ( $RR=1,42$ ,  $IC95\%$  1,2-1,68,  $p<0,001$ ). Concluyen que estrategias agresivas para la reducción del riesgo en esta población, debería ser garantizada, y considerando que la carga aterosclerótica coronaria que es más avanzada en aquellos con prediabetes llevados a estratificación invasiva en contexto de síndrome coronario agudo (SCA), este diagnóstico debería constituir una oportunidad para la búsqueda activa de esta entidad<sup>(37)</sup>. Otros estudios han evaluado la prediabetes y su pronóstico a largo plazo, reportando de igual manera, en el contexto de IAM, que su impacto a dos años sobre los resultados clínicos es importante<sup>(38)</sup>, así como su asociación con el pronóstico incluso a 10 años<sup>(39)</sup>.

Aunque múltiples series han confirmado la relación directa entre el valor de A1C y la severidad de la enfermedad aterosclerótica<sup>(40)</sup>, se ha documentado la correlación de prediabetes con un *score* de calcio más alto que implica una mayor carga aterosclerótica no sólo a nivel coronario, sino también periférico<sup>(41)</sup>; su asociación con mayor mortalidad e incidencia de reestenosis en pacientes llevados a angioplastia con *stent*<sup>(42)</sup>.

No obstante, aunque el estudio ARTEMIS encontró que la mortalidad cardiovascular o incidencia de MACE en pacientes con EAC con prediabetes, no difirió entre aquellos con estado glicémico normal<sup>(43)</sup>; este estudio generó múltiples respuestas, que encontró pacientes de bajo riesgo con un *GRACE score* intermedio entre 77-101<sup>(44)</sup>, además de un resultado de SYNTAX entre los que fueron llevados a intervención coronaria, muy bajo, por lo que se concluye que los resultados no fueron extrapolables a todos los pacientes en contexto de SCA, sino aplicables a pacientes con un pronóstico cercano a la población general, por ser de bajo riesgo<sup>(45)</sup>.

### Accidente cerebrovascular (ACV)

Cerca del 50% de pacientes sin diagnóstico de diabetes, que se diagnostican con un accidente isquémico transitorio (AIT) o ACV tienen prediabetes, lo cual es claramente mayor que la población general<sup>(46)</sup>. Su importancia radica en que estudios recientes documentan la relación de la prediabetes como un predictor independiente de deterioro neurológico temprano y mortalidad intrahospitalaria<sup>(47)</sup>, así como resultados adversos posterior al tratamiento endovenoso con

Alteplase<sup>(48)</sup>, e incluso un riesgo aumentado de un nuevo ACV<sup>(49)</sup>. Esto no sólo se ha reportado en contexto de ACV isquémico, sino que también se relaciona con resultados adversos funcionales ante hemorragia intracerebral<sup>(50)</sup>, e incluso puede predecir el desarrollo de alteración cognitiva un mes posterior al ACV<sup>(51)</sup>. Para esto, se han realizado múltiples estudios en los que se ha evidenciado que la prediabetes es alta entre los pacientes con ACV agudo, y continúa siendo subdiagnosticada<sup>(52)</sup>. Se ha reportado un *RR* de ACV de 1,14 ( $IC95\%=1,08-1,2$ ) en una media de seguimiento de 9,8 años, comparado con normoglicemia<sup>(23)</sup>.

Kim *et al.*,<sup>(53)</sup> realizaron un estudio de cohorte en el que evaluaron el riesgo de mortalidad por enfermedad vascular y sus subtipos. Definieron que, ajustado por edad, género, e IMC, la glicemia en ayunas estadio 2 (110-125 mg/dL) pero no estadio 1, estuvo asociada significativamente con todas las causas de mortalidad ( $RR=1,26$ ;  $IC95\%$  1,18-1,34) y mortalidad por enfermedad vascular ( $RR=1,27$   $IC95\%$  1,18-2,18) en comparación con tolerancia normal a la glucosa. Al revisar los subtipos, la mortalidad incrementada fue atribuible a ACV isquémico, pero no a EAC o ACV hemorrágico<sup>(53)</sup>.

En aquellos pacientes con ACV agudo, aunque la prediabetes es altamente prevalente, continúa siendo pobremente diagnosticada independientemente de la edad<sup>(52)</sup>. Este conocimiento es fundamental, pues el estado glicémico previo al ACV, en contexto de prediabetes, predice la mortalidad a corto plazo posterior al ACV<sup>(54)</sup>; además, en el escenario específico de adultos jóvenes con ACV, la prediabetes ha demostrado que aumenta el riesgo de resultados adversos a los tres meses<sup>(55)</sup>.

### Enfermedad arterial periférica

La información en lo que respecta a este punto es más limitada, y se ha demostrado que la prediabetes es común en pacientes con esta patología por medio de mecanismos que aún no son totalmente claros. El desarrollo de diabetes está asociado de forma independiente con mortalidad, en algunos pero no todos los estudios<sup>(13)</sup>.

### Valoración del riesgo cardiovascular (RCV) en prediabetes

La Sociedad Europea de Cardiología en 2019, publicó la guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en el apartado de estratificación del RCV en este contexto, pautó que los

pacientes con prediabetes sin ECV no presentan necesariamente un RCV elevado, pero sí se debe garantizar asesoría de ECV en la misma medida que la población general<sup>(56)</sup>. La guía Americana de prevención primaria de ECV<sup>(57)</sup>, en la que se incluyen múltiples factores de riesgo, no aborda el tema de prevención de diabetes, ni menciona a la prediabetes dentro de estos factores de riesgo a considerar. Cabe destacar, que aparte de estar relacionada con un aumento del RCV, con frecuencia los pacientes con prediabetes tienen otros factores de RCV, entre los que se incluye la HTA y dislipidemia, motivo por el que se recomienda tratar todos los factores de riesgo concomitantes para prevenir ECV<sup>(58)</sup>.

No obstante, al observar todas las consecuencias de las prediabetes documentadas a lo largo del documento, y que son significativas, se estima que es una condición que debe ser considerada seriamente tanto por los pacientes como por los clínicos, dado el impacto que presenta, sobre todo, a nivel cardiovascular, al aumentar el RCV. En este punto, aunque la guía Europea propone valorar el RCV en los pacientes con estado prediabético igual que la población general, en el marco de todo lo mencionado en este artículo, se considera al igual que Dixon *et al.*<sup>(2)</sup> que la diabetes confiere un riesgo exagerado para ECV, por ende, la prediabetes debe ser identificada y manejada agresivamente para prevenir la progresión a DM, tanto como se enfatiza en el manejo de la HTA o dislipidemia.

Cabe resaltar, que el estudio Maastricht<sup>(59)</sup>, encontró que las mujeres con prediabetes, presentan cambios en los factores de riesgo cardiometabólicos con mayor intensidad que los hombres antes del inicio de DM2, este es un aspecto que puede ser considerado a la hora de asesorar el riesgo en este grupo específico de pacientes.

No existe una escala objetiva para valorar el RCV específicamente en los pacientes con prediabetes, por cuanto esta prediabetes debe incluir la presencia de hiperglicemia en el ayuno o postprandial, obesidad, actividad física, dislipidemia, hipertensión arterial, estado procoagulante, disfunción endotelial o inflamación; intentando abordar todos estos factores relacionados en su manejo<sup>(60)</sup>.

## Tratamiento

La Tabla 1 resume las intervenciones en prediabetes. Cabe resaltar, que la clave del tratamiento lo constituyen los cambios en el estilo de vida, que no sólo son fundamentales para prevenir DM sino también sus complicaciones cardiovasculares<sup>(56)</sup>.

**Ejercicio y cambio de estilo de vida.** El estudio aleatorizado, paralelo *Norfolk Diabetes Prevention Study* (NDPS) publicado recientemente, incluyó pacientes con glicemia de alto riesgo (cualquiera: glicemia  $\geq 100$  y  $< 126$  mg/dL) o una A1C  $\geq 6$  a  $< 6,5\%$  con una glicemia en ayunas  $\geq 100$  a  $< 110$  mg/dL, quienes siguieron un plan teórico basado en intervención de estilo de vida, encontrando que redujo el riesgo de DM incidente comparado con el cuidado usual<sup>(61)</sup>.

La ADA<sup>(58)</sup> recomienda referir a pacientes con prediabetes a un programa para un cambio intensivo del estilo de vida, con la finalidad de lograr una pérdida de 7% de peso y realización de actividad física al menos 150 minutos/semana. Glechner *et al.*<sup>(70)</sup>, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en donde documentaron que la intervención en el estilo de vida tenía una más baja progresión a DM después de uno y tres años de seguimiento.

**Nutrición.** La Tabla 2 resume las estrategias nutricionales existentes para el manejo de la prediabetes. En términos de prevención de eventos cardiovasculares, el estudio PREDIMED que implementó una dieta mediterránea (*MedDiet*) con aceite de oliva o nueces, demostró reducir la incidencia de estos eventos mayores, y el 49% de la población era diabética<sup>(71)</sup>.

En términos de prediabetes, un subanálisis encontró que la *MedDiet* suplementada con aceite de oliva virgen o con frutos secos sin restricción calórica en individuos con alto RCV, disminuyó el riesgo de incidencia de DM2 ( $RR=0,6$ ;  $IC95\%=0,43-0,85$ ) por análisis multivariado<sup>(72)</sup>. Torres *et al.*<sup>(73)</sup>, en un estudio realizado en 805 pacientes encontraron que el consumo habitual de *MedDiet* rica en aceite de oliva extra virgen mejoró la función endotelial en pacientes con prediabetes y diabetes.

**Tabla 1.** Resumen de las intervenciones en prediabetes. Convención: ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Intervención	Tipo de estudio	Resultados	Comentario
<b>Ejercicio</b>	ECA <sup>g</sup>	Previene la progresión a DM. 150 minutos por semana de actividad física moderada, 2 a 3 sesiones de ejercicios de fortalecimiento muscular por semana.	Es la estrategia clave para prevenir DM
<b>Metformina</b>	ECA <sup>(62)</sup>	31% de reducción en la incidencia de DM (DPP); 18% a largo plazo (DPPOS)	Indicado en: IMC $\geq 35 \text{Kg/m}^2$ , aquellos con edad $< 60$ años, y mujeres con DM gestacional previa.
<b>Linagliptina</b>	ECA <sup>(63)</sup>	La probabilidad de alcanzar normoglicemia fue mayor en el grupo de linagliptina + metformina comparado con metformina sola (OR 3,26)	Podría ser considerado en pacientes con prediabetes + dos factores de riesgo para DM. Falta más evidencia.
<b>Dapagliflozina</b>	DAPA HF <sup>(64)</sup>	En un análisis del DAPA HF, la dapagliflozina redujo la incidencia de nueva DM en un 32%. Quienes desarrollaron DM tuvieron mayor mortalidad.	Podría ser considerado en pacientes con estado prediabético, falla cardíaca o muy alto RCV
<b>Liraglutide</b>	ECA <sup>(65)</sup>	Conversión de prediabetes a normoglicemia en un 66% de los casos.	Considerar en pacientes con obesidad y prediabetes.
<b>Otros</b>	ECA <sup>(66)</sup>	Rosiglitazona: Conversión de 50,5% de prediabetes a normoglicemia(NG). Pioglitazona: 48% de prediabetes a NG. Acarbosa: Reducción del riesgo de ECV.	Hace falta estudios más recientes que definan seguridad y el perfil de pacientes beneficiados.
<b>Vitamina D</b>	ECA Meta-análisis  Meta-análisis	No beneficio en prevenir progresión a DM <sup>(67)</sup> Reduce el riesgo de progresión a DM2 entre no obesos ( <i>RR</i> 0,73) y mejoró la reversión a normoglicemia ( <i>RR</i> =1,48) <sup>(68)</sup> . Los niveles bajos de 25(OH)D aumentan el riesgo de prediabetes y la suplementación mejora la tolerancia a la glucosa en prediabetes <sup>(69)</sup> .	Es recomendable suplementar ante insuficiencia. Estudios a más grande escala y con mayor seguimiento son recomendados.

**Tabaquismo.** La evidencia que apoya el riesgo incrementado de DM en fumadores, se ha venido acumulando por más de 20 años. Se ha encontrado que aquellos con tabaquismo activo, tienen un riesgo incrementado de prediabetes comparado con no fumadores (*OR*=1,82)<sup>(75)</sup>. Se recomienda la suspensión de tabaquismo, incluso el pasivo considerando que no sólo incrementa el riesgo de DM, sino también de ECV y muerte prematura<sup>(56)</sup>.

**Presión arterial.** Estudios realizados en prediabetes encontraron que la reducción de las cifras tensionales a 131-135 mmHg disminuye la mortalidad por todas las causas en un 13%<sup>(56)</sup>. En la elección del manejo de HTA en este grupo de pacientes se debería evitar

betabloqueadores o diuréticos, cuya combinación favorece el desarrollo de DM, a menos que se requieran por otras razones<sup>(56)</sup>.

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II), al compararse con placebo han reportado una incidencia reducida de DM<sup>(56)</sup>. Un análisis post-hoc del PARADIGM-HF encontró que comparado con enalapril, el sacubitrilo/valsartán resultó en mejoría del control glicémico por mecanismos múltiples que finalizan en la mejoría de la sensibilidad a la insulina<sup>(76)</sup>.

**Tabla 2.** Intervenciones nutricionales en prediabetes. Adaptado de Evert *et al*(74).

Tipo de alimentación	Descripción	Beneficios potenciales
<b>Estilo mediterráneo</b>	Enfatiza vegetales, legumbres, nueces, frutas, granos integrales, pescados, aceite de oliva, lácteos, menos de 4 huevos a la semana, baja cantidad de carnes rojas, raramente azúcar o miel.	Reduce el riesgo de diabetes, reducción de A1C, reducción de triglicéridos y eventos cardiovasculares mayores.
<b>Vegetariana o vegana</b>	Vegetales, evita la carne, pero incluye huevos y/o productos lácteos. La vegana evita cualquier producto derivado de animales.	Reduce el riesgo de DM, A1C, pérdida de peso, reduce LDL y no HDL.
<b>Baja en grasa</b>	Enfatiza vegetales, frutas, almidón integral, proteína magra, lácteos bajos en grasa. Se define como ingesta de grasa $\leq 30\%$ de calorías totales y grasa saturada $\leq 10\%$ .	Reduce el riesgo de DM y promueve pérdida de peso.
<b>Baja en carbohidratos (CHO)</b>	Enfatiza en vegetales, baja en CHO, grasa de alimentos animales, aceites, mantequilla, aguacate, proteína. Evita almidón y azúcar. Se reduce de 26-45% del total de calorías.	Reducción de A1C, pérdida de peso, reduce la presión arterial (PA), incrementa HDL y reduce triglicéridos (TAG).
<b>Muy baja en CHO</b>	Similar a baja en CHO. Consumo de 20-50 g de CHO al día para inducir cetosis nutricional. $< 26\%$ de calorías totales.	Reducción de A1C, pérdida de peso, reducción de PA, incrementa HDL y reduce TAG.
<b>Enfoque dietético para parar la HTA (DASH)</b>	Enfatiza vegetales, frutas, lácteos bajos en grasa, granos integrales, proteína, nueces, reducción de grasa saturada, carne roja, dulces y bebidas ricas en azúcar. Reducción de sodio.	Reduce el riesgo de DM, pérdida de peso y descenso de la PA.
<b>Paleo</b>	Enfatiza alimentos comidos regularmente durante la evolución humana temprana como carne magra, pescado, vegetales, huevos, nueces. Evita granos, lácteos, sal, grasa saturada y azúcar.	Resultados mixtos, evidencia inconclusa.

### Intervenciones farmacológicas

**Metformina:** La guía de la ADA 2021<sup>(58)</sup> recomienda el tratamiento con metformina para la prevención de DM2 en aquellos pacientes con prediabetes que presentan IMC  $\geq 35\text{Kg/m}^2$ , edad  $< 60$  años, y mujeres con DM gestacional previa. El DPP seleccionó a la metformina como una de las intervenciones aceptables y seguras para el manejo de prediabetes<sup>(62)</sup>.

No obstante, en una publicación reciente del *Diabetes Care*, Davidson indica tres razones para no usar la metformina en prediabetes y una de ellas es porque aproximadamente dos tercios de personas con prediabetes no desarrollan DM, incluso después de muchos años; segundo, un tercio retornan a normoglicemia; y tercero, no hay un riesgo incrementado de complicaciones microvasculares por lo que la metformina no afectará este resultado

importante y recomienda por tanto, que aquellos pacientes de alto riesgo deberían ser vigilados estrechamente e introducir la metformina una vez se haga el diagnóstico de DM<sup>(77)</sup>. Ante este punto, Herman *et al.*,<sup>(78)</sup> consideran inadecuado que se emplee esta estrategia en los pacientes de alto riesgo, puesto que es un medicamento seguro, costo-efectivo que ha demostrado que retrasa o previene el desarrollo de DM en pacientes seleccionados, en la era de la medicina personalizada. En quienes se decide iniciar esta medicación, se recomienda monitorizar los niveles de vitamina B12 considerando el riesgo de posible deficiencia con su uso<sup>(58)</sup>.

Sheng *et al.*,<sup>(79)</sup> realizaron un meta-análisis y revisión sistémica en donde encontraron que las modificaciones del estilo de vida y el uso de metformina disminuyeron la incidencia de DM con un

promedio de reducción del *RR* en 20%, mientras que las estatinas incrementan el *RR* un 20%. Se ha documentado que la metformina reduce la incidencia de DM en prediabetes entre 18% y 31%<sup>(8)</sup>.

**Inhibidores de la DPP4:** El estudio PRELLIM<sup>(63)</sup>, monocéntrico, paralelo, doble ciego, aleatorizado que incluyó pacientes con prediabetes; comparó un grupo con linagliptina + metformina + cambios en el estilo de vida (CEV) comparado con metformina + CEV. La primera combinación mejoró significativamente el metabolismo de la glucosa, la función beta-pancreática y redujo la incidencia de DM.

La sitagliptina 100 mg una vez al día en contexto de síndrome coronario agudo y prediabetes, demostró mejoría de la función beta y del metabolismo de glucosa, pero no de la función endotelial<sup>(20)</sup>. Se encuentra en curso el estudio MAAS evaluando a la sitagliptina + metformina en pacientes con prediabetes y un ACV reciente<sup>(80)</sup>.

**Liraglutide:** Roux *et al.*,<sup>(65)</sup> realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos con prediabetes e IMC de al menos 30 Kg/m<sup>2</sup>, o al menos 27 Kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades. Se documentó que durante el seguimiento por 3 años, la dosis de liraglutide de 3 mg cada día, provee beneficios en la salud en términos de reducción del riesgo de DM en pacientes con obesidad y prediabetes. Por su parte, no hay estudios de semaglutide en este contexto específico, pero constituye probablemente un efecto de clase entre los análogos del GLP-1.

**Otros medicamentos:** Clases de medicación más antiguas han demostrado eficacia en prevenir el desarrollo de DM. Entre estas, las tiazolidinedionas como rosiglitazona y pioglitazona; la acarbosa e incluso meglitinidas<sup>(66)</sup>.

Los inhibidores de SGLT2 no tienen estudios específicos, sin embargo, en un análisis del DAPA HF se demostró el efecto benéfico que la dapagliflozina puede tener en este contexto, no sólo para prevenir progresión a DM<sup>(64)</sup>, sino también para reducir las cifras tensionales e incrementar el patrón *dipper* circadiano<sup>(81)</sup>. Se encuentra en curso un estudio evaluando empagliflozina + linagliptina + metformina + estilo de vida en pacientes con prediabetes y obesidad.

**Estatinas:** Los beneficios de este grupo de medicamentos sobre la protección de eventos cardiovasculares son notables y ampliamente documentados en la literatura médica. Son seguras y generalmente bien toleradas. No obstante, la terapia con estatinas ha sido asociada con DM incidente y por cada 40 mg/dL de reducción de LDL, la conversión a DM se aumenta en un 10%. Este riesgo incrementa con la edad y está adherido a aquellos con riesgo de desarrollar DM<sup>(56)</sup>. La prediabetes *per se*, incrementa el riesgo de nuevo inicio de DM en pacientes recibiendo estatinas y este riesgo está ligado a la dosis y el tiempo<sup>(82)</sup>. El riesgo anual de desarrollo de DM incidente en pacientes tratados con estatina es de aproximadamente 0,1%, comparado con la reducción de riesgo absoluto de eventos coronarios mayores de 0,42% anualmente; por lo cual, este beneficio favorece fuertemente el uso de las mismas a pesar del riesgo de DM incidente<sup>(83)</sup>.

**Vitamina D:** La evidencia es cada vez mayor en cuanto a los niveles de vitamina D y su relación con el desarrollo de ECV y de DM2. Zagami *et al.*<sup>(84)</sup>, realizaron un estudio en donde evaluaron la rigidez arterial por medio del análisis de la onda de pulso, y documentaron que los pacientes con prediabetes tenían niveles más reducidos de vitamina D comparado con los controles, y que los niveles de 25(OH)D estaban inversamente relacionados con la rigidez arterial independientemente de los factores de riesgo clásicos y de los marcadores inflamatorios.

Por este motivo, se ha intentado dilucidar sus efectos para prevenir la progresión a DM2, con resultados controversiales. Recientemente, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en donde se evaluó la eficacia de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfierol; 4000 UI/día) en adultos que cumplían dos de tres criterios glicémicos para prediabetes acorde a los valores estipulados por la ADA, independientemente de los valores de 25(OH)D. La población fue de 2.423 participantes, y se documentó que tras una media de seguimiento de 2,5 años, la suplementación no resultó en un descenso significativo de DM comparado con placebo<sup>(67)</sup>.

No obstante, múltiples meta-análisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados han intentado abordar este factor, encontrando que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de DM2 en un 11% y que ese riesgo puede ser más adelante disminuido al pasar del estado prediabético a normoglicemia en un 48%<sup>(68)</sup>.

Cabe destacar, que el beneficio se observó en pacientes no obesos y la intervención sobre el estilo de vida muestra mayor impacto, pero la adherencia de los pacientes al ejercicio y la reducción de peso constituye un reto, por lo que este tipo de estrategias pudiese ser considerada<sup>(68)</sup>.

Es importante mencionar, que el efecto protector descrito de la vitamina D sobre las fibras nerviosas periféricas al reducir el proceso de desmielinización e inducir regeneración axonal, puede mejorar la función autonómica cardiovascular y reducir así, la mortalidad cardiovascular entre los pacientes con prediabetes<sup>(85)</sup>.

### Conclusiones

La prediabetes es una entidad que cobra cada vez mayor importancia dada su alta prevalencia, la subestimación por parte de los pacientes, e incluso algunos médicos, como una alteración que conlleva a un riesgo sustancial de enfermedades cardiovasculares y complicaciones que traen consigo un aumento en la morbilidad y mortalidad.

Los programas enfocados en prevención, optimización del estilo de vida, la tamización temprana y el seguimiento continuo, coadyuvan con la reducción de la inercia terapéutica y resaltan lo imprescindible de la educación a las nuevas generaciones ante la consideración de la prediabetes como un factor altamente relacionado con eventos adversos como las complicaciones micro o macrovasculares.

Es indispensable la realización de estudios prospectivos que propongan escalas de riesgo objetivas para la valoración individualizada de los pacientes con prediabetes, favorecerá el enfoque y manejo integral de este grupo de pacientes.

### Referencias

1. Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019; 35(9):1529–34. DOI: 10.1080/03007995.2019.1601455.
2. Dixon DL, Carbone S. Screening, identification, and management of prediabetes to reduce cardiovascular risk: A missed opportunity? *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Sep 15; 36(6):e3316. DOI: 10.1002/dmrr.3316.
3. López-Jaramillo P, Calderón C, Castillo J, Escobar ID, Melgarejo E, Parra GA. Prediabetes in Colombia: Expert Consensus. *Colomb Med* [Internet]. 2017 Oct 1; 48(4):191–203. DOI: 10.25100/cm.v48i4.3662.
4. American Diabetes Association C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* [Internet]. 2022; 45(Suppl 1):S17–38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
5. American Diabetes Association A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 9; 44(Suppl 1):S15–33. DOI: 10.2337/dc21-S002.
6. Mariano Cantillo HJ, Ocampo DF, Cuello KL. Uso del instrumento FINDRISK para identificar el riesgo de prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Repert Med y Cirugía* [Internet]. 2019 Oct 25; 28(3):157–63. DOI: 10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.956.
7. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019 Dec 9; 5(1):5. DOI: 10.1186/s40842-019-0080-0.
8. Mahat RK, Singh N, Arora M, Rathore V. Health risks and interventions in prediabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019; 13(4):2803–11. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.07.041.
9. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med* [Internet]. 2016 Jun 14; 241(12):1323–31. DOI: 10.1177/1535370216654227.
10. Baranowska-Jurkun A, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Chronic Microvascular Complications in Prediabetic States—An Overview. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Oct 13; 9(10):3289. DOI: 10.3390/jcm9103289.
11. Nathan DM, Chew E, Christophi CA, Davis MD, Fowler S, Goldstein BJ, et al. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* [Internet]. 2007 Feb; 24(2):137–44. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x.
12. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* [Internet]. 2016 Dec; 33(12):1615–24. DOI: 10.1111/dme.13113.
13. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018;47(1):33–50. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.10.001.
14. Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The Vasculature in Prediabetes. *Circ Res* [Internet]. 2018 Apr 13;122(8):1135–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
15. Gateva AT, Assyov YS, Tsakova AD, Kamenov ZA. Serum AGEs and sRAGE levels are not related to vascular complications in patients with prediabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019; 13(2):1005–10. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.014.
16. Saeed A, Sun W, Agarwala A, Virani SS, Nambi V, Coresh J, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of cardiovascular disease events in individuals with diabetes mellitus or prediabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019; 282:52–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.022.
17. Fazli GS, Moineddin R, Bierman AS, Booth GL. Ethnic variation in the conversion of prediabetes to diabetes among immigrant populations relative to Canadian-born residents: a population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Feb 17; 8(1):e000907. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000907.

18. Warren B, Pankow JS, Matsushita K, Punjabi NM, Daya NR, Grams M, *et al.* Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017 Jan; 5(1):34–42. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30321-7.
19. van Herpt TTW, Ligthart S, Leening MJG, van Hoek M, Lieveise AG, Ikram MA, *et al.* Lifetime risk to progress from pre-diabetes to type 2 diabetes among women and men: comparison between American Diabetes Association and World Health Organization diagnostic criteria. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Nov 19; 8(2):e001529. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001529.
20. Kleinherenbrink W, Osei E, den Hertog HM, Zandbergen AAM. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;55(December 2017):6–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.07.001.
21. Yu ES, Hong K, Chun BC. Incidence and risk factors of vascular complications in people with impaired fasting glucose: a national cohort study in Korea. *Sci Rep* [Internet]. 2020; 10(1):19504. DOI: 10.1038/s41598-020-76661-7.
22. Mutie PM, Pomares-Millan H, Atabaki-Pasdar N, Jordan N, Adams R, Daly NL, *et al.* An investigation of causal relationships between prediabetes and vascular complications. *Nat Commun* [Internet]. 2020; 11(1):4592. DOI: 10.1038/s41467-020-18386-9.
23. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JHY, Mai L, Li J, *et al.* Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020; 370:848–9. DOI: 10.1136/bmj.m2297.
24. Wang T, Lu J, Su Q, Chen Y, Bi Y, Mu Y, *et al.* Ideal Cardiovascular Health Metrics and Major Cardiovascular Events in Patients with Prediabetes and Diabetes. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019; 4(9):874–83. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2499.
25. Welsh C, Welsh P, Celis-Morales CA, Mark PB, Mackay D, Ghouri N, *et al.* Glycated hemoglobin, prediabetes, and the links to cardiovascular disease: Data from UK Biobank. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(2):440–5. DOI: 10.2337/dc19-1683.
26. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, *et al.* Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Hear Fail* [Internet]. 2016; 9(1):e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
27. Rospleszcz S, Schafnitzel A, Koenig W, Lorbeer R, Auweter S, Huth C, *et al.* Association of glycemic status and segmental left ventricular wall thickness in subjects without prior cardiovascular disease: A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2018; 18(1):162. DOI: 10.1186/s12872-018-0900-7.
28. Mostaza JM, Lahoz C, Salinero-Fort MA, de Burgos-Lunar C, Laguna F, Estirado E, *et al.* Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A cross-sectional population study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015; 242(2):377–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.028.
29. Vilanova MB, Franch-Nadal J, Falguera M, Marsal JR, Canivell S, Rubinat E, *et al.* Prediabetes Is Independently Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis: An Observational Study in a Non-Urban Mediterranean Population. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(7):2139. DOI: 10.3390/jcm9072139.
30. George A, Bhatia RT, Buchanan GL, Whiteside A, Moisey RS, Beer SF, *et al.* Impaired glucose tolerance or newly diagnosed diabetes mellitus diagnosed during admission adversely affects prognosis after myocardial infarction: An observational study. *PLoS One* [Internet]. 2015; 10(11):e0142045. DOI: 10.1371/journal.pone.0142045.
31. Chattopadhyay S, George A, John J, Sathyapalan T. Pre-diabetes mellitus newly diagnosed after myocardial infarction adversely affects prognosis in patients without known diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2019; 16(6):489–97. DOI: 10.1177/1479164119845561.
32. Chattopadhyay S, George A, John J, Sathyapalan T. Two-hour post-challenge glucose is a better predictor of adverse outcome after myocardial infarction than fasting or admission glucose in patients without diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018; 55(5):449–58. DOI: 10.1007/s00592-018-1114-2.
33. Pararajasingam G, Høfsten DE, Løgstrup BB, Egstrup M, Henriksen FL, Hangaard J, *et al.* Newly detected abnormal glucose regulation and long-term prognosis after acute myocardial infarction: Comparison of an oral glucose tolerance test and glycosylated haemoglobin A1c. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016; 214:310–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.199.
34. Chattopadhyay S, George A, John J, Sathyapalan T. Adjustment of the GRACE score by 2-hour post-load glucose improves prediction of long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome in patients without known diabetes. *Eur Heart J* [Internet]. 2018; 39(29):2740–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy233.
35. Gomez-Arbelaiz D, Sánchez-Vallejo G, Perez M, Garcia RG, Arguello JF, Peñaherrera E, *et al.* Hiperglucemia se asocia a mayor número de desenlaces adversos en individuos latinoamericanos con infarto agudo de miocardio. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2016; 28(1):9–18. DOI: 10.1016/j.arteri.2015.09.003.
36. Laichuthai N, Abdul-Ghani M, Kosiborod M, Parksook WW, Kerr SJ, Defronzo RA. Newly discovered abnormal glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction and cardiovascular outcomes: A meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(8):1958–66. DOI: 10.2337/dc20-0059.
37. Açar B, Ozeke O, Karakurt M, Ozen Y, Özbay MB, Unal S, *et al.* Association of Prediabetes With Higher Coronary Atherosclerotic Burden Among Patients With First Diagnosed Acute Coronary Syndrome. *Angiology* [Internet]. 2019;70(2):174–80. DOI: 10.1177/0003319718772420.
38. Kim YH, Her AY, Jeong MH, Kim BK, Hong SJ, Kim S, *et al.* Two-Year Clinical Outcomes Between Prediabetic and Diabetic Patients With STEMI and Multivessel Disease Who Underwent Successful PCI Using Drug-Eluting Stents. *Angiology* [Internet]. 2021;72(1):50–61. DOI: 10.1177/0003319720949311.
39. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, *et al.* Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: Long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res* [Internet]. 2015; 12(1):23–32. DOI: 10.1177/14791641144551746.
40. Zarif HMA, Farid MS, Shahid M, Khan MR, Abid MS, Akhtar B, *et al.* Severity of Coronary Artery Disease in Prediabetic

- Patients Undergoing Elective Coronary Angiography. *Cureus* [Internet]. 2020; 12(5):e7913. DOI: 10.7759/cureus.7913.
41. Scicali R, Giral P, Gallo A, Di Pino A, Rabuazzo AM, Purrello F, et al. HbA1c increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016; 255(2016):102–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003.
  42. Choi WG, Rha SW, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A, et al. The impact of prediabetes on two-year clinical outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Yonsei Med J* [Internet]. 2018; 59(4):489–94. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.4.489.
  43. Kiviniemi AM, Lepojärvi ES, Tulppo MP, Piira OP, Kenttä TV, Perkiömäki JS, et al. Prediabetes and risk for cardiac death among patients with coronary artery disease: The ARTEMIS study. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(7):1319–25. DOI: 10.2337/dc18-2549.
  44. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Junttila MJ, Huikuri HV. Response to Comment on Kiviniemi et al. Prediabetes and risk for cardiac death among patients with coronary artery disease: The ARTEMIS study. *Diabetes care* 2019;42:1319–25. *Diabetes Care* [Internet]. 2019; 42(12):E195. DOI: 10.2337/dci19-0050.
  45. Chattopadhyay S, John J. Comment on Kiviniemi et al. Prediabetes and risk for cardiac death among patients with coronary artery disease: The ARTEMIS study. *Diabetes care* 2019;42:1319–1325. *Diabetes Care* [Internet]. 2019; 42(12):E193–4. DOI: 10.2337/dci19-1587.
  46. Mijajlovic MD, Aleksic VM, Šternic NM, Mirkovic MM, Bornstein NM. Role of prediabetes in stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017; 13:259–67. DOI: 10.2147/NDT.S128807.
  47. Kim B-G, Kim GY, Cha J-K. Pre-diabetes is a predictor of short-term poor outcomes after acute ischemic stroke using IV thrombolysis. *BMC Neurol* [Internet]. 2021; 21(1):72. DOI: 10.1186/s12883-021-02102-1.
  48. Osei E, Fonville S, Zandbergen AAM, Koudstaal PJ, Dippel DWJ, den Hertog HM. Impaired fasting glucose is associated with unfavorable outcome in ischemic stroke patients treated with intravenous alteplase. *J Neurol* [Internet]. 2018; 265(6):1426–31. DOI: 10.1007/s00415-018-8866-z.
  49. Pan Y, Chen W, Wang Y. Prediabetes and Outcome of Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2019; 28(3):683–92. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.008.
  50. Wang Q, Huang G, Chen F, Hu P, Ren W, Luan X, et al. Prediabetes is associated with poor functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage. *Brain Behav* [Internet]. 2020 Apr 17; 10(4):e01530. DOI: 10.1002/brb3.1530.
  51. Wang Q, Zhao K, Cai Y, Tu X, Liu Y, He J. Prediabetes is associated with post-stroke cognitive impairment in ischaemic stroke patients. *Brain Res* [Internet]. 2018; 1687(2018):137–43. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.12.034.
  52. Forti P, Maioli F, Arnone G, Nativio V, Zoli M, Coveri M, et al. Age-specific rate of undiagnosed diabetes and prediabetes in acute stroke. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020; 159(2020):107968. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107968.
  53. Kim NH, Kwon TY, Yu S, Kim NH, Choi KM, Baik SH, et al. Increased Vascular Disease Mortality Risk in Prediabetic Korean Adults Is Mainly Attributable to Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2017 Apr; 48(4):840–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015947.
  54. Forti P, Maioli F, Nativio V, Maestri L, Coveri M, Zoli M. Association of prestroke glycemic status with stroke mortality. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020; 8(1):e000957. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000957.
  55. Marto JP, Saraiva M, Ladeira F, Sá F, Calado S, Viana-Baptista M. Prediabetes Is Associated with Unfavorable Outcome in Young Adult Patients with Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2018; 27(2):352–6. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.005.
  56. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [Internet]. 2020; 41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
  57. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019; 140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
  58. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021; 44(Suppl 1):S34–9. DOI: 10.2337/dc21-S003.
  59. De Ritter R, Sep SJS, Van Der Kallen CJH, Schram MT, Koster A, Kroon AA, et al. Adverse differences in cardiometabolic risk factor levels between individuals with pre-diabetes and normal glucose metabolism are more pronounced in women than in men: The Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2019;7(1):e000787. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000787.
  60. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011; 108(Suppl 1):3-24B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
  61. Sampson M, Clark A, Bachmann M, Garner N, Irvine L, Howe A, et al. Lifestyle Intervention with or without Lay Volunteers to Prevent Type 2 Diabetes in People with Impaired Fasting Glucose and/or Nondiabetic Hyperglycemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2021; 181(2):168–78. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5938.
  62. Aroda VR, Knowler WC, Crandall JP, Perreault L, Edelstein SL, Jeffries SL, et al. Metformin for diabetes prevention: insights gained from the Diabetes Prevention Program/Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetologia* [Internet]. 2017; 60(9):1601–11. DOI: 10.1007/s00125-017-4361-9.
  63. Guardado-Mendoza R, Salazar-López SS, Álvarez-Canales M, Farfán-Vázquez D, Martínez-López YE, Jiménez-Ceja LM, et al. The combination of linagliptin, metformin and lifestyle modification to prevent type 2 diabetes (PRELLIM). A randomized clinical trial. *Metabolism* [Internet]. 2020; 104(2020):154054. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154054.
  64. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Feb; 44(2):586–94. DOI: 10.2337/dc20-1675.
  65. Le Roux CW, Astrup AV, 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* [Internet]. 2017 Apr; 389(10077):1399-409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
66. Farr OM, Mantzoros CS. Treatment options to prevent diabetes in subjects with prediabetes: Efficacy, cost effectiveness and future outlook. *Metabolism* [Internet]. 2017 May; 70:192-5. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.12.017.
  67. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, *et al.* Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Aug 8; 381(6):520-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1900906.
  68. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, *et al.* Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Jul 19; 43(7):1650-8. DOI: 10.2337/dc19-1708.
  69. Yu L, Zhai Y, Shen S. Association between vitamin D and prediabetes. *Medicine* [Internet]. 2020 Feb; 99(8):e19034. DOI: 10.1097/MD.00000000000019034.
  70. Glechner A, Keuchel L, Affengruber L, Titscher V, Sommer I, Matyas N, *et al.* Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2018; 12(5):393-408. DOI: 10.1016/j.pcd.2018.07.003.
  71. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, *et al.* Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* [Internet]. 2018; 378(25):e34. DOI: 10.1056/nejmoa1800389.
  72. Seguí Díaz M. Prevención de la diabetes tipo 2 mediante la dieta mediterránea y grasas vegetales: El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea). *Semergen* [Internet]. 2014; 40(5):278-9. DOI: 10.1016/j.semgerg.2014.04.009.
  73. Torres-Peña JD, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Gomez-Luna P, Alcalá-Díaz JF, Yubero-Serrano EM, *et al.* Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study. *Atherosclerosis* [Internet]. 2018; 269:50-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.012.
  74. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, *et al.* Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 May; 42(5):731-54. DOI: 10.2337/dc19-0014.
  75. Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, *et al.* Smoking and diabetes: Dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2019; 11(1):85. DOI: 10.1186/s13098-019-0482-2.
  76. Seferovic JP, Solomon SD, Seely EW. Potential mechanisms of beneficial effect of sacubitril/valsartan on glycemic control. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2020; 11:1-9. DOI: 10.1177/2042018820970444.
  77. Davidson MB. Metformin Should Not Be Used to Treat Prediabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(9):1983-7. DOI: 10.2337/dc19-2221.
  78. Herman WH, Ratner RE. Metformin should be used to treat prediabetes in selected individuals. *Diabetes Care* [Internet]. 2020; 43(9):1988-90. DOI: 10.2337/dc20-0030.
  79. Sheng Z, Cao J-Y, Pang Y-C, Xu H-C, Chen J-W, Yuan J-H, *et al.* Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 Jul 12; 10(455). DOI: 10.3389/fendo.2019.00455.
  80. Osei E, Fonville S, Zandbergen AAM, Brouwers PJAM, Mulder LJMM, Lingsma HF, *et al.* Metformin and sitagliptin in patients with impaired glucose tolerance and a recent TIA or minor ischemic stroke (MAAS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2015; 16(1):332. DOI: 10.1186/s13063-015-0882-z.
  81. Díaz-Cruz C, González-Ortiz M, Rosales-Rivera LY, Patiño-Laguna ADJ, Ramírez-Rodríguez ZG, Díaz-Cruz K, *et al.* Effects of dapagliflozin on blood pressure variability in patients with prediabetes and prehypertension without pharmacological treatment: a randomized trial. *Blood Press Monit* [Internet]. 2020 Dec 17; 25(6):346-50. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000479.
  82. Kei A, Rizos EC, Elisaf M. Statin use in prediabetic patients: rationale and results to date. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2015 Sep 20; 6(5):246-51. DOI: 10.1177/2040622315596118.
  83. Agarwala A, Kulkarni S, Maddox T. The Association of Statin Therapy with Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms, and Recommendations. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2018 Jul 19; 20(7):50. DOI: 10.1007/s11886-018-0995-6.
  84. Zagami RM, Di Pino A, Urbano F, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. Low circulating vitamin D levels are associated with increased arterial stiffness in prediabetic subjects identified according to HbA1c. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015; 243(2):395-401. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.038.
  85. Dimova R, Tankova T, Chakarova N. Vitamin D in the Spectrum of Prediabetes and Cardiovascular Autonomic Dysfunction. *J Nutr* [Internet]. 2017 Aug 2; 147(9):1607-15. DOI: 10.3945/jn.117.250209.