

RECOMENDACIONES

Documento de opiniones y recomendaciones sobre prediabetes tipo 2

Comité de Prediabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes

Document of opinions and recommendations on type 2 Prediabetes Committee of the Argentine Diabetes Society

Víctor Francisco Commendatore¹, Corina Soledad Debiaggi², Luis Emilio Flores³, María Natalia Forte⁴, Oriana Belén Franceschinis⁵, Gustavo Frechtel⁶, Claudio Daniel González⁷, Oscar Gustavo Lorenzo⁸, Guillermo Juan Marcucci⁹, Araceli Antonia Mercado Hecker¹⁰, María Eugenia Oliva¹¹, María Belén Redolfi¹², Isaac Sinay¹³, Miriam Nora Tonietti¹⁴, Silvina Noemí Valdez¹⁵
Coautores con igualdad de méritos por orden alfabético, pertenecientes al Comité de Prediabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes

RESUMEN

La prediabetes tipo 2 (PDT2) es una entidad de alta prevalencia que representa un desafío para la salud pública dado que, al igual que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tiene un inicio solapado y afecta a millones de personas a nivel mundial. Más allá de su posible progresión a DM2, esta condición se asocia intrínsecamente con un alto riesgo de desarrollar complicaciones, tanto macro como microvasculares, sugiriendo que la separación entre PDT2 y DM2 podría estar actualmente sostenida por un umbral arbitrario en el continuo de la disglucemia desde la normalidad hasta estadios avanzados.

Es imperioso detectar e intervenir precozmente, tanto en la población pediátrica como en la adulta, fundamentalmente con cambios en el estilo de vida y eventualmente con fármacos que hayan demostrado eficacia en estudios debidamente desarrollados. La evidencia sostiene que las complicaciones crónicas y el compromiso multiorgánico pueden ocurrir desde etapas tempranas, se progrese o no a DM2.

Palabras clave: prediabetes; diabetes mellitus tipo 2; hemoglobina glicada A1c; glucemia en ayunas alterada; tolerancia a la glucosa alterada; complicaciones microvasculares; complicaciones macrovasculares.

ABSTRACT

Type 2 prediabetes (T2PD) is a high-prevalence condition that poses a significant public health challenge. Much like type 2 diabetes (T2D), it has an insidious onset and affects millions of individuals worldwide. Beyond its potential progression to T2D, this condition is intrinsically linked to a high risk of developing both macro - and microvascular complications. This suggests that the distinction between T2PD and T2D may currently be based on an arbitrary threshold within the dysglycemia continuum, ranging from normal glucose levels to advanced stages.

We must emphasize the need for early detection and intervention in both pediatric and adult populations, primarily through lifestyle modifications and potentially with pharmacological treatments that have demonstrated efficacy in well-designed studies. Evidence supports that chronic complications and multi-organ involvement can occur from early stages, regardless of whether there is progression to T2D.

Key words: prediabetes; type 2 diabetes; glycated hemoglobin A1c; impaired fasting glucose; impaired glucose tolerance; microvascular complications; macrovascular complications.

- ¹ Director de la Maestría en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes-Universidad Nacional del Nordeste (SAD-UNNE), Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ² Consultorio Mains Bleues, Rafaela, Santa Fe, Argentina
- ³ Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA), Universidad Nacional de La Plata-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas (UNLP), Centro asociado Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICPBA), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Docente de la Cátedra Libre de la Mujer, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Docente del Curso Universitario, Universidad del Este (UDE), Consultorios CEDIAB-MEPRIN, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médica de Planta, Unidad de Diabetes, Hospital Dr. Eduardo Oller, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Profesor Consulto, Cátedra Nutrición, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Departamento de Farmacología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Médico del Centro Médico Olascoaga (CeDiMCO), Neuquén, Argentina
- ⁹ Profesor Titular de Medicina Interna, Universidad Nacional de Cuyo (UnCuyo), Mendoza, Argentina
- ¹⁰ Área externa Hospital Zonal Esquel, Chubut, Argentina
- ¹¹ Laboratorio de Estudio de Enfermedades Metabólicas relacionadas con la Nutrición (LEEMREN), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (FBCB-UNL-CONICET), Santa Fe, Argentina
- ¹² Médica de Planta, Servicio de Clínica Médica, Hospital Churrucá-Visca, staff médico de la Unidad Metabólica, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Asesor de la Unidad de Cardiometabolismo, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Médica de Planta del Centro integral de Salud Infantil, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Profesora Asociada, Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Investigadora Independiente, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Dr. Ricardo A Margni (IDEHU), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)-UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Victor Commendatore

E-mail: v.commenda@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/4/2026

Fecha de trabajo aceptado: 8/5/2026

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la prediabetes tipo 2 (PDT2) ha escalado hasta convertirse en un verdadero desafío para la salud pública global. Según datos publicados en la onceava edición del Atlas de la *International Diabetes Federation* (IDF), el número de personas de entre 20 y 79 años con esta condición, diagnosticada por tolerancia a la glucosa alterada (TGA), alcanza los 634,8 millones, lo que representa una prevalencia mundial del 12%. A esta cifra se suman 487,7 millones de individuos con glucemia en ayunas alterada (GAA), con una prevalencia del 9,2%¹. En el ámbito regional, un metaanálisis exhaustivo de 25 estudios latinoamericanos reveló que la prevalencia agrupada de PDT2 es del 24% (IC 95% 18,0-30%), habiendo incorporado trabajos con una heterogeneidad muy alta ($I^2 = 99-100\%$) lo que refleja las disparidades en los sistemas de detección y criterios aplicados para el diagnóstico².

La relevancia clínica de la PDT2 no reside únicamente en su potencial de conversión a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sino en su vínculo intrínseco con el aumento del riesgo cardiovascular. DeFronzo subraya que las personas con TGA y/o GAA enfrentan un riesgo elevado de experimentar eventos cardiovasculares (ECV), los cuales constituyen la causa del 80% de las muertes en esta población³.

Es crucial comprender que las alteraciones fisiopatológicas subyacentes no son incipientes, sino que se expresan en gran medida en este estadio. El deterioro de la función de las células β pancreáticas ya es evidente con estos niveles glucémicos, coexistiendo con factores de riesgo (FR) establecidos como la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, la inactividad física, la resistencia a la insulina (RI), los estados procoagulantes, la disfunción endotelial y la inflamación sistémica³. Diversas investigaciones han demostrado que no existe un umbral glucémico que funcione como un punto de corte absoluto para el riesgo de complicaciones, tanto microvasculares como macrovasculares, ya que pueden manifestarse durante la PDT2⁴⁻⁷. Por todos estos motivos, es fundamental que la comunidad médica identifique y trate precozmente esta patología para mitigar el impacto de la carga genética y los factores epigenéticos en la progresión de la enfermedad.

Prediabetes en el adulto

La identificación de esta población depende críticamente de la sensibilidad y la especificidad de las definiciones bioquímicas empleadas. Los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2005-2008), en adultos de 18 años o más, evidenciaron una prevalencia de

PDT2 del 14,2% mediante el uso de hemoglobina glicada (HbA1c) con puntos de corte de entre 5,7 y 6,4% (39-46 mmol/mol). Es fundamental considerar que el uso de criterios como los del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), que sitúan el rango de HbA1c entre 6% y 6,4%, altera significativamente estas prevalencias. Sin embargo, cuando se emplea la glucosa plasmática en ayunas (GPA), según los criterios de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) (100-125 mg/dL), la prevalencia asciende al 26,2%, descendiendo al 7% si se aplican los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (110-125 mg/dL). Por su parte, la sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 140-199 mg/dL detecta una prevalencia del 13,7%³.

Estudios longitudinales aportaron datos reveladores: entre el 50% y el 60% de las personas diagnosticadas con PDT2 no progresaron a DM en un seguimiento de 10 años. No obstante, la glucemia poscarga tras una SOG demostró ser un predictor de complicaciones clínicas y mortalidad considerablemente más robusto que la GPA³. Investigaciones de referencia, como el *San Antonio Heart Study* (SAHS), el estudio Botnia en Finlandia y el *Malmö Preventive Project* (MPP) en Suecia, han validado la eficacia clínica del valor de glucemia a la hora de la SOG (≥ 155 mg/dL o 8,6 mmol/L) para identificar sujetos en riesgo de desarrollar DM2 y complicaciones macrovasculares asociadas⁸. Estos datos indican que la PDT2 es un importante FR macro y microvascular, progrese o no a DM⁹.

Prediabetes en niños y adolescentes

La creciente epidemia de obesidad infantojuvenil provocó que condiciones crónicas que anteriormente eran exclusivas de la edad adulta se manifiesten hoy en la población pediátrica. Datos de la encuesta NHANES (2005-2016) revelan que aproximadamente el 20% de los adolescentes de entre 12 y 18 años en los Estados Unidos padece PDT2^{10,11}. La prevalencia en este grupo es alarmante, situándose entre el 21% y el 40% en adolescentes con obesidad, con una disparidad racial notable donde los jóvenes afroamericanos e hispanos presentan tasas superiores a los de raza blanca^{4,11}. Se estima que para 2050 la prevalencia de DM2 en jóvenes se habrá cuadruplicado¹⁰.

La historia natural de la PDT2 en pediatría es compleja debido a la influencia de la pubertad. Una revisión sistemática de Cochrane reportó una incidencia acumulativa de progresión a DM2 que varía entre el 1% y el 59% en seguimientos de uno a 10

años¹². No obstante, la PDT2 en jóvenes también presenta una alta tasa de reversibilidad. En un estudio longitudinal de una cohorte multiétnica de 526 jóvenes con obesidad, con índice de masa corporal (IMC) mayor al percentilo 85, el 65% de aquellos con TGA revirtió a normoglucemia en un período de 2 años, mientras que un 8% progresó a DM2¹³. Es vital señalar que quienes progresan exhiben un deterioro drástico de la función de las células β en un corto período. La RI fisiológica durante la pubertad, particularmente marcada en la fase de Tanner III, puede inducir disglucemia transitoria; si la sensibilidad a la insulina (SI) mejora tras el desarrollo, la normoglucemia suele restaurarse¹⁴. Sin embargo, la DM2 de inicio temprano posee un curso clínico mucho más agresivo y una mayor tasa de complicaciones precoces que la DM2 del adulto^{12,13}.

Fisiopatología

Fenotipos e identificación de riesgo

La PDT2 se define fisiopatológicamente por un defecto dual: una resistencia periférica a la insulina y una disfunción progresiva de las células β pancreáticas. A esto se suma un aumento de la lipólisis, un estado proinflamatorio crónico y una respuesta subóptima de las incretinas, lo que culmina en una sobreproducción de glucosa hepática^{15,16}. Estos mecanismos generan un ambiente de estrés oxidativo y disfunción endotelial que compromete la vasodilatación y la fibrinólisis, favoreciendo la aterogénesis prematura. La hiperglucemia, aun en niveles prediabéticos, induce alteraciones estructurales en la matriz extracelular y eleva la formación de productos de glicación avanzada (*advanced glycation end products*, AGEs), activando vías metabólicas nocivas como la de la proteína quinasa C (*protein kinase C*, PKC). A nivel molecular, la investigación ha identificado que la disglucemia altera la expresión de microRNAs específicos (miR-320, -221, -503 y -125), los cuales suprimen genes cruciales para la angiogénesis y la reparación del endotelio¹⁶⁻¹⁸.

El estudio Whitehall II ha sido fundamental para mapear la cronología de esta enfermedad, demostrando que la RI comienza aproximadamente 13 años antes del diagnóstico clínico de DM2, mientras que el fallo de la célula β se detecta unos 5 o 6 años antes de la conversión¹⁹. El modelo de subfenotipos permitió estratificar a los pacientes en seis subgrupos basados en la sensibilidad a la glucosa y la acumulación de grasa visceral. Esta clasificación facilita diferenciar a individuos de bajo riesgo de aquellos que presentan un riesgo elevado de nefropatía o en-

fermedad hepática esteatósica asociada a la disfunción metabólica (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD), optimizando así el diseño de estrategias preventivas personalizadas²⁰.

Particularidades en la población pediátrica

El deterioro metabólico en los jóvenes ocurre con una rapidez que quintuplica la del adulto. Mientras que en los adultos la transición a DM2 suele tomar una década con un declive de la función β del 7% anual, en adolescentes con obesidad este declive alcanza tasas del 20% al 30% anual, con una transición media de solo 2,5 años²¹. La etiología central es la acumulación de grasa ectópica en órganos diana como el hígado y el músculo esque-

lético, lo que altera la señalización de la insulina, particularmente en la vía no oxidativa del metabolismo de la glucosa²². Durante la pubertad (fase de Tanner III), se produce una reducción fisiológica del 30% de la SI, la cual, al sumarse a la obesidad, genera un ambiente de hiperinsulinismo extremo que las células β del joven, a menudo, no logran sostener, precipitando el fallo secretor^{22,23}.

Criterios diagnósticos y concordancia de métodos

La coexistencia de múltiples criterios diagnósticos genera una falta de uniformidad que complica la práctica clínica diaria. La siguiente tabla resume las diferencias en los puntos de corte para adultos.

Sociedad	GPA (mg/dL)	GPC [^] 1 h(mg/dL)	GPC 2 h (mg/dL)	HbA1c (%)
ADA ²⁴	100-125	-	140-199	5,7-6,4
OMS ²⁵	110-125	-	140-199	-
SAD ^{6,26}	100-125	-	140-199	5,7-6,4
IDF ^{1,8}	110-125	155-208	140-199	-
IEC ²⁷	-	-	-	6,0-6,4

ADA: American Diabetes Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; SAD: Sociedad Argentina de Diabetes; IDF: International Diabetes Federation; IEC: International Expert Committee; ^GPC: glucosa plasmática poscarga

Tabla: Diferencias en los puntos de corte para adultos según diferentes sociedades internacionales.

Las guías de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) advierten que estos criterios son extrapolaciones de datos de adultos y carecen de una validación prospectiva robusta en pediatría. En jóvenes, se observa una mayor reactividad de las células β y una secreción elevada del péptido C en comparación con los adultos ante niveles similares de glucosa, pero con una respuesta terapéutica inferior a fármacos como la metformina²⁸. Respecto de la concordancia entre métodos, investigaciones recientes han revelado que la correlación es media (Tau-b de Kendall $\sim 0,40$) y la concordancia es pobre (Kappa de Cohen $\sim 0,30$). Esto implica que la elección de la prueba puede dejar a pacientes sin diagnóstico si no se realiza una evaluación integral: un paciente con una GPA normal puede presentar una TGA o una HbA1c en rango de riesgo, por lo que se aconseja, de ser posible, realizar las tres pruebas diagnósticas y actuar según los resultados y el fenotipo del paciente en particular²⁹.

Diagnóstico, seguimiento y tratamiento Pesquisa y diagnóstico

La identificación oportuna de sujetos con PDT2 es el primer paso para evitar la progresión de la

enfermedad. En adultos no gestantes, la SAD y la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) recomiendan realizar la pesquisa de forma obligatoria en cualquier individuo mayor de 45 años. En menores de esa edad, la búsqueda debe iniciarse si presentan un IMC ≥ 25 kg/m² (o el punto de corte correspondiente a su etnia) junto con uno o más de los siguientes FR: circunferencia de cintura >94 cm en hombres o >88 cm en mujeres, antecedentes de primer grado de DM2, triglicéridos >150 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, HTA diagnosticada o en tratamiento, antecedentes de diabetes mellitus gestacional (DMG) o hijos macrosómicos, síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad cardiovascular establecida, presencia de acantosis nigricans o bajo peso al nacer ($<2,5$ kg)^{30,31}.

Una herramienta de tamizaje sumamente eficaz es el *Finnish Diabetes Risk Score* (FINDRISC). Un puntaje ≥ 13 ha demostrado una sensibilidad del 81,89% y una especificidad del 67,60% para detectar individuos con HbA1c $\geq 5,7\%$, y una sensibilidad del 72,50% para hallar glucemias en ayunas ≥ 100 mg/dL³². En la población pediátrica, el tamizaje debe considerarse a partir de los 10 años o al inicio

de la pubertad en jóvenes con sobrepeso (IMC $\geq$ percentilo 85) que presenten FR adicionales como antecedentes familiares, DMG materna, pertenencia a etnias de alto riesgo o signos clínicos de RI²⁹. Se recomienda el uso combinado de GPA, HbA1c y SOG para una evaluación completa^{29,33}.

Seguimiento metabólico y criterios clínicos

Una vez identificada la PDT2, las guías internacionales elaboradas, por ejemplo, por la *American Diabetes Association* (ADA) y la *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) sugieren una reclasificación mediante reevaluación anual^{24,34}; sin embargo, la frecuencia debe individualizarse. Los sujetos con valores glucémicos situados en el tercio superior del rango de PDT2 (p. ej.; una GPA ≥ 110 mg/dL, una TGA ≥ 173 mg/dL o una HbA1c $\geq 6\%$) presentan un riesgo de progresión significativamente mayor y requieren un seguimiento semestral^{3,34}. Es fundamental verificar la fiabilidad de la HbA1c ante la presencia de anemia, hemoglobinopatías, insuficiencia renal crónica o embarazo, situaciones donde la glucosa plasmática debe ser el referente diagnóstico principal³.

Estrategias de tratamiento y objetivos terapéuticos

Los objetivos terapéuticos para el control de la HTA y la dislipidemia en personas con PDT2 deben ser tan rigurosos como los establecidos para pacientes con DM2. Existe evidencia de que los pacientes con PDT2 poseen niveles elevados de fibrinógeno y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) en comparación con sujetos normoglucémicos, lo que les confiere un perfil proaterogénico precoz³⁵. La TGA en pacientes con HTA se asocia con un mayor índice de masa ventricular izquierda y una menor distensibilidad arterial que en HTA con glucemia normal³⁶. Asimismo, el aumento de la lipoproteína (a) (Lp[a]) en PDT2 representa un marcador de riesgo adicional para ECV que debe ser determinada³⁷.

Intervención en el estilo de vida

El pilar irrenunciable del tratamiento es un programa intensivo de cambios en el estilo de vida. El objetivo principal es lograr una pérdida de peso ponderal de al menos el 7% y mantener una actividad física de moderada a vigorosa de al menos 150 minutos semanales. La implementación de una dieta mediterránea ha demostrado no solo mejorar la función endotelial, sino también redu-

cir significativamente los eventos cardiovasculares y prevenir la progresión a DM2^{37,38}. En adultos mayores (70- 91 años), la agresividad terapéutica debe moderarse, ya que tienen más probabilidad de revertir a la normoglucemia o fallecer por otras causas que de progresar a DM2³⁹.

Farmacoterapia y agentes protectores cardiorrenales

Cuando los cambios en el estilo de vida son insuficientes, existen diversas opciones farmacológicas con evidencia sólida:

- Metformina. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que reduce el riesgo de progresión en un 31%, siendo particularmente efectiva en sujetos con IMC ≥ 35 kg/m² o mujeres con antecedentes de DMG⁴⁰.

- Pioglitazona. Esta tiazolidinediona redujo la conversión de TGA a DM2 en un 72%. Más aún, el estudio *Insulin Resistance Intervention after Stroke* (IRIS), realizado en pacientes con RI y antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) reciente, demostró que la pioglitazona reduce el riesgo de DM2 en un 80% y disminuye la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) o nuevo ACV en un 40%^{41,42}.

- Agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1 RA). Liraglutida 3 mg ha demostrado una reducción sostenida del riesgo de progresión a DM2 y una mejoría marcada en la función de la célula β ^{3,43,44}. En el ensayo STEP 10, semaglutida 2,4 mg semanal logró que el 81% de los participantes con obesidad y PDT2 revirtieran a la normoglucemia, frente al 14% del grupo placebo⁴⁵. En el estudio SURMOUNT-1, tirzepatida demostró resultados incluso superiores en términos de pérdida ponderal y prevención disglucémica⁴⁶.

- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Aunque su impacto en la reducción de la HbA1c en niveles prediabéticos es leve, su beneficio protector cardiorrenal es fundamental. Estudios como el *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) y el EMPA-Kidney (Empagliflozina en enfermedad renal) han confirmado que la dapagliflozina y la empagliflozina reducen la progresión de la enfermedad renal y la mortalidad cardiovascular de manera independiente al estatus diabético del paciente⁴⁷⁻⁵⁰. En el estudio DAPA-CKD, la dapagliflozina redujo la albuminuria en un 29% en la población global y demostró beneficios renales consistentes en pacientes no diabéticos^{51,52}. Asimismo, los iSGLT2 reducen la incidencia de DM2

en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida o preservada⁵³⁻⁵⁶.

- **Finerenona.** El análisis del ensayo FINEARTS-HF (FINeromona-ARTS en falla cardíaca), que incluyó pacientes con IC sin DM2, evidenció una reducción del 24% en el riesgo de nueva DM2 con el uso de este antagonista mineralocorticoide. Dado que más del 80% de quienes desarrollaron DM2 tenían PDT2 basal, su uso podría ser beneficioso para reducir la inflamación y la fibrosis renal en este grupo⁵⁷.

Detección de enfermedades asociadas

La PDT2 no es un trastorno aislado de la glucosa, sino un componente central de un síndrome metabólico sistémico que afecta múltiples órganos.

Dislipemias y riesgo aterogénico

La dislipidemia es una comorbilidad casi constante en la PDT2 y se manifiesta a través del patrón de dislipidemia aterogénica: niveles elevados de triglicéridos, colesterol HDL bajo y un aumento de partículas de LDL pequeñas y densas (Apo B elevada), las cuales poseen una mayor capacidad para penetrar la íntima arterial y resistir la depuración por sus receptores⁵⁸. Según el NHANES 2011-2014, la prevalencia de dislipidemia en PDT2 es del 51,2%, frente al 31% en sujetos normoglucémicos⁵⁹. Estudios como el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* y el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) han confirmado que los perfiles lipídicos más alterados se encuentran en individuos con TGA, quienes exhiben mayores niveles de triglicéridos y una reducción marcada de HDL-C y Apo A1⁶⁰. La prevalencia general de dislipidemia en PDT2 oscila entre el 20% y el 60%, pudiendo superar el 80% en sujetos con obesidad concomitante⁶¹⁻⁶⁵. La detección temprana mediante un perfil lipídico completo es crucial para prevenir la aterosclerosis acelerada^{59,60}.

Obesidad y adiposidad visceral

Más del 80% de los adultos con PDT2 presenta sobrepeso u obesidad^{66,67}. El incremento del IMC guarda una relación proporcional con el riesgo de DM2, pero la acumulación de grasa visceral y ectópica es el determinante más crítico. La obesidad central se asocia con el aumento de riesgo de progresión a DM2: para el aumento de 10 cm de cintura, hazard ratio (HR) de 1,63 (IC 95% 1,50-1,78) y el para el aumento del ratio cintura/altura de 0,1 unidades AR de 1,42 (IC 95% 1,27-1,58)⁶⁸⁻⁷⁰. La

grasa visceral promueve un estado de inflamación crónica de bajo grado y depósitos lipídicos en órganos no adiposos, lo que precipita la disfunción de las células β pancreáticas⁶⁹. Incluso en sujetos con IMC normal, la adiposidad visceral incrementa el riesgo de disglucemia⁶⁹⁻⁷¹. Por ello, las guías ADA/USPSTF posicionan la pérdida de peso entre un 5% y un 10% como el objetivo terapéutico de mayor prioridad^{3,24,34}.

Hipertensión arterial

La HTA y la PDT2 mantienen una relación recíproca de influencia mutua. Más de dos tercios de los pacientes con DM2 presentan HTA. Investigaciones en adultos de Estados Unidos indican que el riesgo de HTA aumenta exponencialmente cuando la HbA1c se aproxima al 5,5%⁷². La hiperinsulinemia y la RI contribuyen a la HTA mediante la activación del sistema simpático y la promoción de daño vascular endotelial⁷². Estudios en el *Health Examinees-Gem* demostraron que la presencia de HTA reduce significativamente la probabilidad de que un paciente con PDT2 recupere la normoglucemia y aumenta la probabilidad de progresión a DM2⁷³. La coexistencia de ambas patologías acelera el deterioro macrovascular de manera sinérgica^{72,73}.

Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica

La MASLD afecta a dos tercios de los pacientes con DM2, pero su prevalencia en PDT2 actualmente se ubica entre el 37% y el 50%⁷⁴. Los individuos con PDT2 tienen 2,5 veces más riesgo de padecer MASLD, 8,5 veces más riesgo de fibrosis significativa y 6 veces más riesgo de fibrosis avanzada en comparación con normoglucémicos⁷⁵⁻⁷⁷. El algoritmo de detección debe incluir el cálculo del índice de fibrosis-4 (FIB-4), seguido de elastografía transitoria (FibroScan) en casos de riesgo intermedio o alto⁷⁵. El manejo farmacológico con GLP-1 RA, pioglitazona o iSGLT2 ha demostrado beneficios en la reducción de la grasa hepática y el riesgo de ECV asociado^{73,74}.

Cáncer

La PDT2 se asocia con un incremento del riesgo de neoplasias malignas, aunque el factor que interfiere para evaluar causalidad es la obesidad. Se ha observado que la incidencia de carcinoma pancreático es un 25% superior en pacientes con PDT2 persistente⁷⁸. Algunos metaanálisis

exhaustivos muestran en PDT2 un RR de 1,18 (IC 95% 1,11-1,25) para cáncer colorrectal y un OR no ajustado para el cáncer de mama 1,45 (IC 95% 1,14-1,83)^{3,79,80}; es fundamental que el médico de atención primaria asegure el cumplimiento estricto de los protocolos de tamizaje de cáncer colorrectal y de mama en esta población⁸⁰.

Disfunción sexual e hipogonadismo

El hipogonadismo y la disfunción eréctil (DE) conforman, junto con la PDT2, una triada clínica de gran relevancia. Hasta el 40% de los varones con DM2 presenta bajos niveles de testosterona, un fenómeno que ya se observa en etapas prediabéticas debido a la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal por el estradiol derivado de la grasa visceral^{81,82}. La testosterona (TT) baja y la disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) se asocian directamente con un aumento de la masa grasa visceral y un empeoramiento de la RI^{83,84}. Por su parte, la DE actúa como un marcador “centinela” de ECV concomitante; la RI reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, indispensable para la erección, mucho antes de que se manifiesten síntomas de angina de pecho^{81,85,86}.

Complicaciones cerebrales y cognitivas

La PDT2 incrementa el riesgo de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer en un rango del 18% al 47%⁸⁷. El ensayo *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) en la población finlandesa (60-77 años) demostró que los sujetos con PDT2 poseen puntuaciones inferiores en todos los dominios cognitivos evaluados. La TGA se asoció específicamente con una disminución del volumen del hipocampo y una mayor acumulación de amiloide cerebral, lo que sugiere un daño estructural temprano mediado por la disglucemia⁸⁸.

Apnea del sueño

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) en la población general posee una prevalencia de entre el 6% y el 17%, pero en PDT2 fue significativamente mayor, estimada entre el 20% y el 59,4%, especialmente en los grupos de apnea obstructiva del sueño (AOS) moderada y grave; los OR combinados fueron del 1,58 (IC 95% 1,15-2,15) y del 2,34 (IC 95% 1,16-4,72) respectivamente⁸⁹. El SAHOS actúa como un FR para la progresión a DM2 y aumenta la morbimortalidad por ECV. La intervención temprana con presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*, CPAP) ha demostrado beneficios en la SI y en el control glucémico⁹⁰⁻⁹².

Enfermedades reumatológicas y psoriasis

La prevalencia de artritis en pacientes con PDT2 es del 32%, aproximadamente 26 millones de personas en Estados Unidos, lo que constituye una barrera crítica para la actividad física terapéutica⁹³. Pacientes con artritis reumatoide presentan una mayor RI periférica debido a la inflamación crónica de alto grado⁹⁴. Asimismo, existe una relación dosis-respuesta entre la extensión de la psoriasis y el riesgo de DM2; pacientes con más del 10% de la superficie corporal afectada tienen un riesgo un 60% mayor por año de desarrollar DM2⁹⁵.

Inmunizaciones

Aunque no existen guías exclusivas para PDT2, la hiperglucemia ha demostrado elevar la morbimortalidad en neumonías, influenza y COVID-19⁹⁶⁻⁹⁸. Por ello, el Comité de Prediabetes de la SAD recomienda seguir el calendario de vacunación estipulado para pacientes con DM2, individualizando según la edad y las comorbilidades presentes⁹⁹.

Síntesis conceptual

Pesquisa	La identificación oportuna de sujetos con PDT2 es el primer paso para evitar su progresión. En adultos no gestantes se recomienda realizarla en >45 años. En menores de esa edad, la búsqueda debe iniciarse ante un IMC ≥ 25 kg/m ² junto con uno o más de los siguientes FR: circunferencia de cintura >94 cm en hombres o >88 cm en mujeres, antecedentes de primer grado de DM2, triglicéridos >150 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres o <50 mg/dL en mujeres, HTA, antecedentes de DMG o macrosomía, SOP, ECV, acantosis nigricans o bajo peso al nacer (<2,5 kg). Una herramienta eficaz es el FINDRISC. Un puntaje ≥ 13 presenta 70,55% de diagnósticos de HbA1c $\geq 5,7\%$ y 71,20% de GA ≥ 100 mg/dL. La pesquisa en niños con sobrepeso (percentilo ≥ 85) u obesidad (percentilo ≥ 95) debe hacerse a partir de los 10 años o al inicio de la pubertad, si presentan FR adicionales (antecedentes familiares, DMG materna o signos clínicos de RI).
Diagnóstico	Se recomienda el uso combinado de GPA, HbA1c y SOG. La glucemia a la hora de una SOG también es de utilidad.
Tratamiento no farmacológico	El pilar irrenunciable es un programa intensivo de cambios en el estilo de vida. El objetivo principal es lograr una pérdida de peso de al menos el 7% y mantener una actividad física de moderada a vigorosa de al menos 150 minutos semanales.
Tratamiento farmacológico	La elección dependerá del fenotipo clínico fisiopatológico, las comorbilidades y la estratificación del riesgo de progresar a estadios más avanzados. El objetivo es la regresión a la normoglucemia y la reducción del riesgo de complicaciones.
Monitoreo y seguimiento	Además de la variable progresión a DM2 se señala la alarmante asociación con riesgos mórbidos, como HTA, dislipidemia, exceso de grasa ectópica, obesidad, MASLD, ECV, nefropatía, cáncer, disfunción sexual, perturbaciones cognitivas, AOS, psoriasis y artritis reumatoide.
Mensaje final	La separación entre PDT2 y DM2 responde más a un umbral arbitrario que a una diferencia fisiopatológica. La disglucemia debería tratarse como un continuo patológico, tal como se evidenció por medio de una <i>p</i> para la tendencia entre grupos <0,001 ¹⁰⁰ , en concordancia con la reciente propuesta de estadificación de la DM2 que incorpora a la prediabetes como un estadio temprano dentro de un continuum glucémico ¹⁰¹ , lo que plantea la necesidad de una reevaluación sistemática de las guías clínicas actuales para eliminar barreras artificiales en el tratamiento y la prevención.

PDT2: prediabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; DMG: diabetes mellitus gestacional; SOP: síndrome de ovario poliquístico; ECV: eventos cardiovasculares; GA: glucemia alterada; RI: resistencia a la insulina; SOG: sobrecarga oral de glucosa; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; AOS: apnea obstructiva del sueño.

CONCLUSIONES

En este documento se destacan los valores glucémicos y de glicación de hemoglobina para definir el diagnóstico y la prevalencia de PDT2. Esta última siempre elevada, pero variable de acuerdo con el criterio diagnóstico seleccionado, la región, la etnia y el grupo etario. Además de la elevada y variable progresión a DM2, se señala la alarmante asociación de la PDT2 con riesgos mórbidos, analizando para ambos temas los hechos fisiopatológicos que justifican dicha progresión metabólica y su impacto orgánico o riesgo para el mismo.

Para limitar lo previo (HTA, dislipidemia, exceso de grasa ectópica y obesidad, MASLD, eventos cardiovasculares y renales, cáncer, disfunción sexual, perturbaciones cognitivas, AOS, psoriasis y artritis reumatoide), el documento plantea como terapéutica central la intervención en cambios del estilo de vida y la eventual asociación con fármacos con evidencias de acción favorable en el peso y la protección renovascular.

Si sumamos al impacto macrovascular¹⁰² también el riesgo de experimentar complicaciones microvasculares¹⁰³, el documento orienta a hipotetizar que la PDT2 y la DM2 no son entidades nosológicas diferentes¹⁰⁴, dado que los métodos diagnósticos de RD utilizados por los estudios que sostienen el diagnóstico actual¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ han sido superados en sensibilidad y especificidad por otros más modernos¹⁰³.

La evidencia expuesta, sumada al incremento en la sensibilidad de las técnicas diagnósticas modernas para detectar complicaciones microvasculares, sugiere que la separación entre PDT2 y DM2 responde más a un umbral arbitrario que a una distinción fisiopatológica real. La disglucemia debería tratarse como un continuo patológico, tal como se evidenció en un trabajo reciente por medio de una *p* para la tendencia entre grupos <0,00¹⁰⁰ planteando la necesidad de una reevaluación sistemática de las guías clínicas actuales para eliminar barreras artificiales en el tratamiento y la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

- Duncan BB, Magliano DJ, Boyko EJ. EJ. IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrol Dial Transplant*. 2025 Dec 23;41(1):7-9. doi: 10.1093/ndt/gfaf177.
- Vera-Ponce VJ, Loayza-Castro JA, Zuzunaga-Montoya FE, Sánchez-Tamay NM, et al Prevalence and incidence of prediabetes in Latin America. A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2024;24(1):25. doi: 10.1007/s40200-024-01549-6.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucosa. *Am J Cardiol*. 2011;108(3 Suppl):3B-24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1113-1118. doi: 10.2337/diacare.23.8.1113.
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(10):1991-1996. doi: 10.2337/dc08-0577. doi: 10.47196/diab.v57i1.677.
- Maselli M del C, Llanos I, Lucarelli C, Fenili, et al. Hemoglobina A1c. Opiniones y recomendaciones SAD. *Rev Soc Arg Diab*. 2023;57(1):20-23.
- Traverso R, Frechtel G, Bueno R, Rosario C, et al. Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia. *Arch Med Int*. 2010;32(2-3):41-49.
- Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;209:111589. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111589.
- Rooney M, Wallace AS, Echouffo-Tcheugui JB, Fang M, Hu j, et al. Prediabetes is associated with elevated risk of clinical outcomes even without progression to diabetes. *Diabetologia*. 2025;68:357-366. doi: 10.1007/s00125-024-06315-0.
- Ng HY, Chan LTW. Prediabetes in children and adolescents: an updated review. *World J Clin Pediatr*. 2023;12(5):263-272. doi: 10.5409/wjcp.v12.i5.263.
- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg E, et al. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the US, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):e194498. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4498.
- Richter B, Hemmingesen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y, et al. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):Cd012661. doi: 10.1002/14651858.CD012661.pub2.
- Galderisi A, Giannini C, Weiss R, Kim G, et al. Trajectories of changes in glucose tolerance in obese youths: an observational prospective análisis. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;(10):726-735. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30235-9.
- Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, et al. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301-308. doi: 10.1210/jc.2014-2674.
- Lawal Y, Bello F, KaojeYS. Prediabetes deserves more attention: a review. *Clin Diabetes*. 2020;38(4):328-338. doi: 10.2337/cd19-0101.
- Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(9):1529-1534. doi: 10.1080/03007995.2019.1601455.
- Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med*. 2016;241:1323-1331. doi: 10.1177/1535370216654227.
- Wasserman DH, Wang TJ, Brown NJ. The vasculature in prediabetes. *Circ Res*. 2018;122:1135-1150. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.
- Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012;43(3):504-513. doi: 10.1007/s12020-012-9830-9.
- Wagner R, Heni M, Tabák AG, Machann J, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for T2D. *Nat Med*. 2021;27(1):49-57. doi: 10.1038/s41591-020-1116-9.
- Weiss R, Santoro N, Giannini C, Galderisi A, et al. Prediabetes in youth mechanisms and biomarkers. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):240-248. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30044-5.
- Taksali SE, Caprio S, Dziura J, Dufour S, et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype. *Diabetes*. 2008;57(2):367-371. doi: 10.2337/db07-0932.
- Kim G, Bacha F, Tfayli H, Michaliszyn SF, et al. Adipose tissue insulin resistance in youth on the spectrum from normal weight to obese and from normal glucose tolerance to impaired glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):265-272. doi: 10.2337/dc18-1178.
- American Diabetes Association. Professional Practice Committee 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
- World Health Organization. Screening for type 2 diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1. Geneva; 2003. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/WHO-Screening-Type2-Diabetes-2003.pdf>.
- Commendatore V, Faingod C, Femili C, Frechtel G, et al. Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes. Glucemia en ayunas alterada: ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina? *Rev Soc Arg Diab*. 2023;57(1):9-19. doi: 10.47196/diab.v57i1.676.
- International Expert Committee. Report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-34. doi: 10.2337/dc09-9033.
- Shah AS, Barrientos-Pérez M, Chang N, Fu JF, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: type 2 diabetes in children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):555-583. doi: 10.1159/000543033.
- Commendatore V, González CD. Frecuencia de prediabetes según glucemia alterada en ayunas, hemoglobina glicada A1c y tolerancia a la glucosa alterada en una población con Finnish Diabetes Risk Score igual o mayor a 13. Un estudio sobre la concordancia diagnóstica (Tesis). UNER; 2025 (a disposición escribiendo a v.commendatore@gmail.com).
- Rosas-Guzmán J, Calles J, Friege F, Lara-Esqueda A, et al. Consenso de Prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) 2009;12(4):146-158. Disponible en: https://www.revistaalad.com/pdfs/0904_ConsPred.pdf.
- Chaila MZ, Viniegra M, Gagliardino JJ, Lucarello C, et al. Relación entre FINDRISC, glucemia y HbA1c. *Rev Soc Arg Diab*. 2023;57(2):75-83. doi: 10.47196/diab.v57i2.624.
- Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes care*. 2003;26(3):725-731. doi: 10.2337/diacare.26.3.725.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2023;46(10):e151-e199. doi:10.2337/dc23-0036.
- US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(8):736-743. doi:10.1001/jama.2021.12531.

35. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: Why should we care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289-297. doi: 10.14797/mdcj-14-4-289.
36. Díaz M. Intolerancia a la glucosa, ¿marcador temprano de daño vascular en pacientes hipertensos? *Rev Arg Cardiol*. 2005;73(6):412-413. doi: 10.7775/rac.v73i6.2674.
37. Garber AJ. Hypertension and lipid management in prediabetic states. *J Clin Hypertens*. 2011;13(4):270-274. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00451.x.
38. Houssay S. Macrovasculopatía y prediabetes. *Rev Soc Arg Diab*. 2023;57(3). doi: 10.47196/diab.v57i3Sup.666.
39. Rooney MR, Rawlings AM, Pankows JS, Echouffo-Tcheugio JB, et al. Risk of progression to diabetes among older adults with prediabetes. *JAMA Int Med*. 2021;181(4):511-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.8774. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Apr 1;181(4):570. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.1321.
40. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention. Identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care*. 2019 Apr;42(4):601-608. doi: 10.2337/dc18-1970.
41. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwnke DC, Banerji M, et al; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1010949. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):189. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Sep 1;365(9):869.
42. Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, Dearborn-Tomazos J, et al; IRIS Investigators. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):526-535. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0079. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):625-626. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0475.
43. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of T2D with lifestyle or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
44. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
45. McGowan BM, Bruun JM, Capehorn M, Pedersen SD, et al; STEP 10 Study Group. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.4 mg versus placebo in people with obesity and prediabetes (STEP 10): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;9(9):631-642. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00182-7.
46. Jastreboff AM, le Roux CW, Stefanski A, Aronne LJ, et al; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. *N Engl J Med*. 2023;388(10):958-971. doi: 10.1056/NEJMoa2410819.
47. Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(11):755-766. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00243-6.
48. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
49. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
50. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
51. Tsai WC, Hsu SP, Chiu YL, Yang JY, et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2022;12(10):e060655. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060655.
52. Calderón-Montero A. Evidencias de los iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Semergen*. 2023;49(Suppl 1):102019. doi:10.1016/j.semarg.2023.102019.
53. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, et al; DAPA-HF Investigators and Committees. 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*. 2021;44(2):586-594. doi: 10.2337/dc20-1675.
54. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
55. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
56. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Aug 22;37(9):1609-1615. doi: 10.1093/ndt/gfaa329.
57. Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, Claggett BL, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(2):107-118. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00309-7.
58. Neves JS, Newman C, Bostrom JA, Buyschaert M, et al. Management of dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular risk in prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;190:109980. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109980.
59. Hyassat D, Al-Saeksaek S, Naji D, Mahasneh A, et al. Dyslipidemia among patients with type 2 diabetes in Jordan: Prevalence, pattern, and associated factors. *Front Public Health*. 2022;10:1002466. doi: 10.3389/fpubh.2022.1002466.
60. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013;73(4):327-39. doi: 10.1007/s40265-013-0023-5.
61. Mehta RK, Koirala P, Mallick RL, Parajuli S, et al. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus in a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(236):305-309. doi: 10.31729/jnma.6278.
62. Li J, Nie Z, Ge Z, Shi L, Gao B, et al. Prevalence of dyslipidemia, treatment rate and its control among patients with type 2 diabetes mellitus in Northwest China: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):77. doi: 10.1186/s12944-022-01691-1.
63. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURICA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):160. doi: 10.1186/s12872-017-0591-5.
64. Núñez-Cortés JM, Pedro-Botet J. Atherogenic dyslipidemia: the other pandemic, associated with diabetes. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33(1):30-32. doi: 10.1016/j.arteri.2020.12.001.
65. Yu HJ, Ho M, Liu X, Yang J, et al. Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46(6):1101-1113. doi: 10.1038/s41366-022-01096-1.

66. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150-9. doi: 10.1001/2012.jama.11132.
67. Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ, Emadi A, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2022;376:e067516. doi: 10.1136/bmj-2021-067516.
68. Scilletta S, Welsh P, Di Pino A, Sattar N. Progressive increases in adiposity and ectopic fat surrogates across glycaemic states highlight weight reduction as a key target for type 2 diabetes prevention, especially in younger people. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(1):654-662. doi: 10.1111/dom.70248.
69. Zhu X, Yang Z, He Z, Hu J, et al. Factors correlated with targeted prevention for prediabetes classified by impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and elevated HbA1c: A population-based longitudinal study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:965890. doi: 10.3389/fendo.2022.965890.
70. Nitecki M, Gerstein HC, Balmakov Y, Tsur E, et al. High BMI and the risk for incident type 1 Diabetes Mellitus: a systematic review and meta-analysis of aggregated cohort studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):300. doi: 10.1186/s12933-023-02007-y.
71. Nabila S, Kim JE, Choi J, Park J, et al. Associations between modifiable risk factors and changes in glycemic status among individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(3):535-543. doi: 10.2337/dc22-1042.
72. Luo B, Xu W, Luo F, Zhang S, et al. Association between elevated glycosylated hemoglobin levels and hypertension among US adults: NHANES 2011-2018. *BMC Cardiovasc Disord*. 2025;25(1):58. doi: 10.1186/s12872-025-04503-3.
73. Nabila S, Kim JE, Choi J, Park J, et al. Associations between modifiable risk factors and changes in glycemic status among individuals with prediabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(3):535-543. doi: 10.2337/dc22-1042.
74. Cusi K, Abdelmalek MF, Apovian CM, Balapattabi K, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in people with diabetes: the need for screening and early intervention. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2025;48(7):1057-1082. doi: 10.2337/dci24-0094.
75. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
76. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(3):404-414. doi: 10.20524/aog.2021.0604.
77. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):117. doi: 10.1186/s12944-024-02108-x.
78. Park JH, Hong JY, Han K, Shen JJ, et al. Prediabetes remission and the subsequent risk of pancreatic cancer: A nationwide cohort study. *Am J Prev Med*. 2026;70(1):107979. doi: 10.1016/j.amepre.2025.107979.
79. Wang N, Zhao TY, Ma X. Increased colorectal cancer risk in prediabetes: A meta-analysis. *World J Diabetes*. 2025;16(5):103403. doi: 10.4239/wjdv.16.i5.103403.
80. Keesari PR, Jain A, Ganampet NR, Subhasri GSD, et al. Association between prediabetes and breast cancer: a comprehensive meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;204(1):1-13. doi: 10.1007/s10549-023-07181-x.
81. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018;200(2):423-432. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
82. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, et al; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-16. doi: 10.1210/jc.2011-2513.
83. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1036-41. doi: 10.2337/diacare.27.5.1036.
84. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1834-40. doi: 10.1210/jc.2007-2177.
85. Kapoor R, Kapoor A. Erectile dysfunction: a present day coronary disease risk equivalent. *Indian J Med Res*. 2016;144(3):307-310. doi: 10.4103/0971-5916.198669.
86. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2009;6(5):1232-47. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
87. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J, Lang A, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-285. doi: 10.1007/s00125-021-05592-3.
88. Lorenzo T, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. Associations of prediabetes, diabetes and glucose-related markers with cognition and neuroimaging in a 2-Year multidomain lifestyle randomised controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2025;41(5):e70053. doi: 10.1002/dmrr.70053.
89. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155-67.
90. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, et al. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):218-25. doi: 10.1164/rccm.201312-2209OC.
91. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
92. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):159-65. doi: 10.1164/rccm.2105124.
93. Sandoval-Rosario M, Nayeri BM, Rascon A, Boring M, et al. Prevalence of arthritis among adults with prediabetes and arthritis-specific barriers to important interventions for prediabetes - United States, 2009-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(44):1238-1241. doi: 10.15585/mmwr.mm6744a4.
94. Ursini F, Russo E, D'Angelo S, Arturi F, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes in rheumatoid arthritis: an OGTT Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2552. doi: 10.1097/MD.0000000000002552.
95. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, et al. Psoriasis and the risk of diabetes. A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):315-322.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.050.
96. Shauly-Aharonov M, Shafrir A, Paltiel O, Calderon-Margalit R, et al. Both high and low pre-infection glucose levels associated with increased risk for severe COVID-19: New insights from a population-based study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254847. doi: 10.1371/journal.pone.0254847.
97. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, et al. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810-5. doi: 10.2337/diacare.28.4.810.

98. Wang Q, Fang P, He R, Li M, et al. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Sci Adv.* 2020;6(16):eaaz7086. doi: 10.1126/sciadv.aaz7086.
99. Musso C, Mociulsky J, Aranguren F, Debiaggi C, et al. Recomendaciones de vacunación en personas con diabetes en adultos. Opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Rev Soc Arg Diab* 2026;60(2).
100. Commendatore V, González CD. Retinopatía diabética en las diferentes categorías glucémicas: normoglucemia, prediabetes y diabetes. Revisión sistemática y metaanálisis (Tesis). Instituto Universitario Barceló. 2026.
101. Shah VN, Battelino T, Bergenstal RM, Phillip M. Staging prediabetes and type 2 diabetes: the time to start is now. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(1):8-10. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00333-X.
102. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011;108(3 Suppl):3B-24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
103. Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, de Courten MP, et al. AusDiab Study Group. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(3):315-21. doi: 10.1016/j.diabres.2006.02.008.
104. RAE. Diccionario de la lengua española, Edición del Tricentenario. 2019. Disponible en <https://dle.rae.es/>
105. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ.* 1994;308(6940):1323-8. doi: 10.1136/bmj.308.6940.1323.
106. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. Diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care.* 1997;20(5):785-91. doi: 10.2337/diacare.20.5.785.
107. Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med.* 1990;7(7):603-10. doi: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01457.x.
108. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care.* 1998;21(4):518-24. doi: 10.2337/diacare.21.4.518.