

## Estado Prediabético

*L. F. Pallardo*

*Jefe Nacional de la LUCHA ANTIDIABETICA de la Cruz Roja Española  
MADRID*

Ha sido solamente en los últimos años cuando hemos venido aprendiendo a sospechar la existencia de una tara diabetógena a través de muy diversas manifestaciones clínicas. Aún hoy no es posible hacer un inventario completo de todas ellas, tarea tanto más difícil cuando que la variada interpretación semiológica de las más de ellas debe obligar a un afinamiento en el criterio diagnóstico.

a) Manifestaciones cutáneas.—Las piodermias y el retardo en la cicatrización de las heridas son sobradamente conocidas. Esto último es más bien propio de una diabetes ya manifiesta; pero las piodermias son a menudo el síntoma más saliente de un estado prediabético. Otro tanto ocurre con el prurito. El picor generalizado y más particularmente el que asienta en la zona genital en las mujeres, se halla con frecuencia en los inicios de una diabetes que ha tomado ya vuelo clínico; pero también en sujetos en

que no existe otra cosa que una disglucosis diabética latente, es decir, sin hiperglucemia ni glucosuria.

Cabría aquí aludir a un síndrome descrito por Grott, presidido por atrofia manifiesta del tejido subcutáneo en la región correspondiente al páncreas. Iría acompañado este síndrome por obesidad o tendencia a la misma y parodontosis, en personas de 40 a 50 años. Según Grott, una exploración detenida del metabolismo de los hidratos de carbono descubre una diabetes manifiesta y, más frecuentemente, una mala utilización glicídica de características a la propia de nuestra disglucosis diabética latente.

b) Manifestaciones odonto-estomatológicas.—Variadas formas de parodontosis y parodontitis tienen aquí cabida. Para su explicación es sabido que se ha supuesto que en el fondo existiría una alteración metabólica como nosotros mismos hemos hallado en una cierta pro-

porción de estos casos. Lo cierto es que estas alteraciones se encuentran con gran frecuencia en diabéticos manifiestos, más asimismo en personas en que tales síntomas son la sola expresión de una disglucosis en latencia.

c) Alteraciones de la sensación de hambre.—La polifagia del diabético y con ella el apetito selectivo por los carbohidratos no parece dificultad interpretativa: la escasa utilización de la glucosa es indudablemente su causa. Pero este mismo fenómeno es de posible observación en el estado prediabético, si bien apareciendo a manera de crisis. El enfermo refiere que a veces, sin razón aparente, ha notado una imperiosa "necesidad" de ingerir feculentos y sobre todo dulces. No es, pues, de extrañar que tales crisis de "hambre canina" vayan acompañadas de síntomas de colorido hipoglucémico como los vistos por sobredosificación de insulina como temblor, sudoración, asntenia, ansiedad e irritabilidad. Nosotros pensamos que existiría una inestabilidad de las ínsulas pancreáticas, una suerte de disinsulinismo (en el sentido de Harris) que puede surgir circunstancialmente. En algunos diabéticos confirmados y sometidos a tratamiento o aun sin tratamiento alguno hemos visto también presentarse accesos similares a los descritos.

d) Oscilaciones del peso.—No nos referimos a la obesidad, sino a

la labilidad ponderal con frecuentes engrasamientos y adelgazamientos no justificados o puestos en evidencia por una levisima infección o cambio de género de vida. La interpretación de estos hechos es seguramente la misma a la que hemos dado en el apartado anterior para la hiperorexia ocasional de estos sujetos.

e) Datos obstétricos (embarazo y feto).—Las alteraciones observadas en esta esfera son esencialmente las mismas que se han venido comunicando para el caso de la enfermedad diabética manifiesta. Tocaremos someramente este interesante aspecto teniendo en cuenta que será tratado de forma específica por otro ponente en este simposio:

1) La esterilidad, la reiteración de abortos y el parto de prematuros han sido estimados por algunos estadísticos en torno a un 42 por 100 entre todas las mujeres diabéticas.

2) El nacimiento de fetos muertos y la mortalidad perinatal se han cifrado entre el 30 al 40 por 100. El hecho de que muchos de los fetos paridos sin vida presenten una membrana hialina en la superficie respirante de los pulmones ha hecho pensar que en muchos casos se trataría de genuinos fetos prematuros.

3) Frecuentemente, en más de un 20 por 100 de los partos de mujeres prediabéticas, el feto reba-

sa los cuatro kilos de peso. Young en 1937 destacó que este hecho en la descendencia de las madres comprobablemente diabéticas se debería a la actividad de la "hormona diabetógena" de la prehipófisis que sería idéntica a la hormona del crecimiento. En la actualidad se admite que esta hormona somatotropa (que por otra parte implicaría una liberación del glucagón pancreático) es la responsable de la macrosomía fetal. Pero es una hipótesis que parece muy discutible por varias razones: porque, como ha demostrado Pitart y otros, este sobrepeso fetal se da con la misma frecuencia en mujeres prediabéticas o simplemente pertenecientes a un árbol genealógico tarado que en las diabéticas manifiestas; por otra parte el fenómeno es asimismo (aunque con menor frecuencia) en casos en que es el padre el portador de una prediabetes. En suma, parece lo más prudente aceptar que el citado gigantismo fetal se debe, más que a un disturbio del juego hormonal hipofisario, a una peculiar modalidad genética probablemente relacionada con la transmisión hereditaria de la diabetes.

4) La hipreplasia de los islotes de Langerhans observada en los fetos muertos, debe estimarse como el dato más fehaciente respecto a un trastorno diabetógeno de la madre. La disglucosis presente en ésta originaría de modo reactivo un esfuerzo funcional —y anatómico— de las ínsulas pancreáticas del hijo.

5) La glucosuria durante la gestación, coincidiendo con normoglucemia, y más veces con hiperglucemias transitorias, constituyen otro indicio de una prediabetes materna.

6) El hidramnios, la toxemia y otros rasgos que alguna vez han sido señalados tienen mucha menos trascendencia.

La importancia concedida por unos y otros a los datos aquí señalados, como reveladores de un estado prediabético, es muy varia. Para nosotros es indudable que se encuentran con notoria mayor frecuencia en las familias diabéticas que en las que no lo son. Quizás lo que más nos ha llamado la atención es la macrosomía fetal. Entre 87 mujeres seguramente portadoras de prediabetes, en un total de 312 partos a término, ocurridos entre cinco y veinticinco años antes de haberse manifestado clínica e indudablemente la enfermedad, en 143 partos dieron a luz fetos cuyo peso superaba los cuatro kilos. Hecha la salvedad de la posible intervención de otras causas de índole obstétrica, ginecológica o general, es un extremo recomendable en estas circunstancias que el médico investigue la posible existencia de un estado prediabético.

Entre nosotros, Botella y colaboradores han estudiado lo que denomina "prediabetes gravídica", pero bien entendido que lo que él

designa como tal nada tiene que ver con lo que venimos exponiendo acerca del estado prediabético puesto que viene a definir la prediabetes como "un estado previo a la clásicamente llamada diabetes hipofisaria". En realidad, tenemos la impresión de que los casos estudiados por Botella corresponden, o bien a disglucosis no diabéticas, relacionadas por supuesto con las modificaciones hormonales propias de la gravidez, o bien al desencadenamiento de una auténtica diabetes por motivo del embarazo.

f) Las alteraciones del dintel renal son relativamente frecuentes en la diabetes manifiesta. La glucosuria renal puede presentarse como signo indiciario de una prediabetes en buen número de casos, a causa de una disminución del umbral, consecuencia de que la capacidad de reabsorción tubular para la glucosa está significativamente afectada (Strauzenberg).

No quedaría completa esta relación si no hiciéramos alusión a las distintas manifestaciones del mal llamado "síndrome diabético tardío" que más correctamente propongo denominar "síndrome metadiabético", que nos ha sido dable observar en sujetos de familias afectas de diabetes sin que se tratasen ellos de verdaderos diabéticos pero demostrándose en estos individuos, con una detenida exploración funcional, los rasgos típicos del estado prediabético.

#### EVOLUCION DEL ESTADO PREDIABETICO

Esquemáticamente, las modalidades evolutivas del sujeto prediabético son las siguientes:

1) Cabe la posibilidad de que el individuo permanezca como tal a lo largo de la vida sin transformarse jamás en un diabético apreciable clínica y metabólicamente, es decir con aparición de los síntomas cardinales: hiperglucemia basal, glucosuria y eventualmente cetosis. Aunque no contamos con datos estadísticos suficientes, no es aventurado pensar que esta forma de evolución es con mucho la más común. La mayor parte de los enfermos diagnosticados hace veinte años de disglucosis diabética latente y seguidos por nosotros en este espacio de tiempo no han abocado a una diabetes manifiesta. En un cierto número de casos no sucede así: en la estadística de Krall y colaboradores, al cabo de los 12 años, el 22 por 100 de los sujetos que habían presentado una tolerancia anormal para la glucosa eran ya diabéticos manifiestos; entre los enfermos de Conn la frecuencia era aún algo mayor, del orden de 26 por 100, a los ocho años después del primer examen.

2) Esta posibilidad evolutiva hacia la diabetes depende mucho de la concurrencia de factores desencadenantes (obesidad, sobrealimentación, infecciones, embarazo,

menopausia, etc.), siendo la influencia del climaterio femenino particularmente destacable.

3) En algunos casos se registra una curiosa alternancia del estado de disglucosis diabética latente y del de diabetes bien desarrollada. Esta sucesión de fases de emergencia clínica y de retorno a la latencia de la alteración metabólica reviste una gran trascendencia para la comprensión de la patología de la diabetes ya que no sólo corrobora el origen hereditario y constitucional de la enfermedad sino que también demuestra la posibilidad de su regresión o vuelta al estado prediabético. En un caso nuestro, tal sucesión de hechos ha tenido lugar en tres ocasiones en el espacio de veinte años, siendo los motivos aparentes una colecistitis con brusca aparición de biliosepsis, una infección de mastoides y últimamente la entrada de la enferma en la edad crítica.

#### DIAGNOSTICO DEL ESTADO PREDIABETICO

El punto que fundamenta la sospecha del estado prediabético es la existencia de antecedentes de la enfermedad entre los familiares del enfermo. Por ello el médico tiene la obligación de investigar tal posibilidad, más aún si ha surgido alguna de las manifestaciones sintomáticas más arriba señaladas para ejercer una vigilancia y ade-

cuada labor profiláctica para impedir la evolución hacia una diabetes o la aparición de síndromes (vasculares, renales, neurológicos, etc.), con ella relacionados.

Como habitualmente no existirá glucosuria ni la glicemia basal estará alterada, tendremos que hacer uso de las pruebas de sobrecarga funcional hidrocarbonada. En todas ellas (hiperglucemia provocada "ab ingestis", sensibilización previa con esteroides, etc.), lo que se investiga es el grado de reserva funcional de los islotes pancreáticos, disminuida o tarada en la prediabetes.

Ya que las alteraciones que en estos casos esperamos encontrar en las cifras glicémicas serán pequeñas, tendremos que extremar las precauciones para que los resultados tengan significado. Dos o tres días antes del examen estará el sujeto sometido a una dieta de aporte calórico constante con unos 250 a 300 gramos de hidratos de carbono y unos 80 de proteínas; nos aseguraremos de la relativa indemnidad del aparato digestivo y, en fin, es conveniente que la toma de glucosa se haga siempre a la misma dilución, pues se ha visto que esto no es indiferente para la marcha de la curva glucémica postprandial.

Con la curva de hiperglucemia provocada clásica, estos estados prediabéticos pasaban desapercibidos. A partir de 1941 en que em-

pezaron a hacerse las pruebas de doble sobrecarga (técnicas de Blanco Soler, Hertzog, Exton-Rose) observamos tres tipos de reacción: en unos la primera parte de la curva es normal, pero en la segunda se eleva francamente la glucemia; en otros casos la elevación queda limitada a la primera de las dos últimas cifras y quedando la segunda al mismo nivel, lo que también puede observarse en sujetos normales; en un tercer grupo finalmente, a la segunda ingestión de glucosa sigue una reacción pancreática tan intensa que obliga a pensar en una reacción desmesurada insular. Todo lo dicho y la frecuencia con que estos métodos de doble sobrecarga fundados en el fenómeno de Traugott-Staub arrojan respuestas falsamente positivas nos ha llevado a desecharlos como medio diagnóstico de prediabetes.

Con los procedimientos clásicos de sobrecarga sencilla había una verdadera anarquía en cuanto a cantidad de glucosa, duración de las determinaciones glucémicas y ritmo de las mismas, dilución, etcétera, y esto hacía que fueran sus resultados difícilmente valorables y el criterio diagnóstico poco preciso. Esta situación ha sido superada desde poco tiempo a esta parte, siguiendo los consejos de la Federación Internacional de Diabetes se emplea un único "modus faciendi": toma de 100 gramos de glucosa disueltos de 500 c. c. de agua y

determinaciones glucémicas cada media hora por espacio de dos horas. Normalmente, la máxima subida es a la hora y no sobrepasa los 1,60 gr. por 1.000 y con un descenso por bajo de 1,10 a las dos horas. En las diabetes evidentes, la glicemia basal es ya alta (por encima de 1,20 a 1,25 en sangre arteriocapilar) rebasa el tope de 1,60 gr. a la hora y queda notoriamente por encima de 1,40 a 1,50 gr. por 1.000 a las dos horas. Los casos acreedores del diagnóstico de estado prediabético son los que manteniendo normal la glucemia basal, sube por encima de 1,60 gr. por 1.000 a los sesenta minutos y queda entre 1,20 a 1,40 gr. por 1.000 al concluir las determinaciones.

A partir de 1958 en que fue introducido por Conn y Fajans se viene utilizando un método en que la respuesta a la ingestión de glucosa es previamente sensibilizada administrando esteroides. Esta prueba de sobrecarga (cortisona-glucosa) en su metódica original consiste en dar de 50 a 62 mg. de cortisona (según el peso del enfermo) ocho y dos horas antes de comenzarla y, después de la determinación basal se ingieren unos 100 gr. de glucosa (exactamente 1,75 gr. por kg. de peso ideal). Se hacen determinaciones de media en media hora hasta los 120 minutos. Respuesta positiva son las cifras de más de 1,40 gr. por 1.000 a las dos horas y cabe conjeturar

una diabetes probable (Conn) si la glucemia a las dos horas es de entre 1,20 a 1,40 gr. por 1.000.

Nosotros, como Rodríguez Miñón, utilizamos como esteroide sensibilizante la prednisolona en dosis entre 1 a 10 mg. (según peso y edad) ocho y dos horas antes de dar la glucosa. Como advierte Wajchenberg las cantidades de cortocosteroides que se deben dar a los adolescentes serán relativamente mayores. Con este método Fajans y Conn encuentran un 36 por 100 de positividades en sujetos con antecedentes familiares frente a sólo un 4 por 100 en los que no acusan esta tara familiar. Ocho años después de ver una prueba positiva, el 26 por 100 de los que la dieron habían desarrollado una diabetes manifiesta. Rodríguez Miñón encuentra la prueba positiva en el 33 por 100 de los familiares de diabéticos. Nosotros, entre 130 casos hemos hallado hasta un 41 por 100 de positividades. Siguiendo este mismo orden de ideas, Froesch, Wiengrad y colaboradores aconsejan administrar 50 mg. diarios de prednisona durante 3 ó 4 días en los que las personas normales eliminan en la orina cantidades menores de 5 gr. diarios de glucosa acusando cifras mucho más altas los portadores de un estado prediabético. Este método es mucho más inseguro.

La conocida acción de las sulfonamidas antidiabéticas sobre la insulina momentáneamente alma-

cenada en las células beta de los islotes ha inducido a utilizar tales fármacos para investigar la reserva funcional insular y por ende la detección de un estado prediabético. Pferffer, Fuchs, Michel y Foerder inyectan simplemente un gramo de carbutamida y observan glucemia a los 20 y 40 minutos que desciende menos significativamente en el caso de diabéticos o prediabéticos.

La prueba de la tolbutamida (Unger y Madison) consiste en la inyección intravenosa de un gramo de esta droga determinando también la glucemia a los 20 y los 40 minutos: los normales acusan un descenso de un 80 por 100 o más de las cifras iniciales y los tarados un 8 por 100 o menos. Esta prueba está siendo muy utilizada (Barrett, Canessa, Pote, Habincht, Constam, etc.), y estimada como segura para el diagnóstico de prediabetes.

Sin negar su utilidad práctica y menos aún la buena fundamentación teórica de los métodos señalados, teniendo en cuenta el posible peligro hipoglucemiante de estos productos en individuos metabólicamente normales, nosotros nos inclinamos por la simple prueba de sobrecarga con glucosa o mejor la de glucosa-prednisolona ya antes expuestas.

Las pruebas de sobrecarga intravenosa con insulina-glucosa las consideramos menos aptas a nuestro objeto. Por el contrario, la me-

dición de la diferencia glucémica arteriovenosa (lo mismo en los estados prediabéticos que en la diabetes está disminuida), es un buen índice-diagnóstico. Camerini la determina en cada una de las muestras sanguíneas obtenidas a lo largo de una curva "ab ingesta" mostrándose satisfecho de los resultados obtenidos. Ya se comprende lo engorroso y molesto de esta técnica por sus determinaciones y punciones dobles que exige.

El diagnóstico diferencial del estado prediabético se plantea sobre todo con las formas de diabetes normogluémicas, es decir, en aquellos casos en que, estando clínicamente manifiesta la diabetes (síntomas cardinales o secundarios, síndromes vasculares, renales o neuropáticos) la glucemia medida en ayunas permanece dentro de límites normales, igual sucede en el caso de la disglucosis diabética latente.

Como reglas prácticas para el reconocimiento diferencial del estado prediabético pueden darse las siguientes:

1) Frente a un caso que cursa con normogluemia basal, en el que existen antecedentes hereditarios reconocidos y que presenta una respuesta positiva a las pruebas de exploración, debe sentarse el diagnóstico de estado prediabético (si existen algunos de los síntomas o manifestaciones que fueron expuestos) o de disglucosis diabética latente.

2) Si los datos recogidos (normogluemia, diabetes familiar, etcétera), son idénticos a los del caso anterior, pero coinciden con las manifestaciones propias del denominado síndrome metadiabético, la conclusión diagnóstica será la de hallarnos frente a una diabetes manifiesta, que eventualmente cursa con normogluemia basal (forma normogluémica de la diabetes).

Pese a todo, es fácil comprender que entre el estado prediabético y la diabetes normogluémica más o menos complicada no siempre existen límites precisos, ya que los síndromes de posible aparición en la últimamente citada pueden ser los mismos, o muy semejantes, a los que se han citado como propios de la prediabetes. De cualquier manera lo que realmente importa en la práctica es tener bien presente el carácter generalmente hereditario de la enfermedad y la existencia de una disglucosis diabética latente entre los individuos que cuentan con antecedentes familiares; en tales condiciones el sujeto es un candidato a padecer en cualquier momento una diabetes clínicamente desarrollada y también puede presentar —aún en ausencia de hipergluemia, glucosuria y cetosis— en cualquier instante de su vida alguna de las complicaciones, aparentemente alejadas del disturbio metabólico, que se denominan en conjunto con la designación escasamente apropiada de síndrome diabético tardío y mejor, como síndrome metadiabético.