

Conferencias y Simposios

SIMPÓSIO: Determinantes moleculares y metabólicos en la progresión de la prediabetes

Coordinadora: Alicia Jawerbaum

Fenotipos en prediabetes tipo 2 y su valor pronóstico de complicaciones y progresión a diabetes tipo 2

Gustavo Lorenzo

Médico Diabetólogo en CeDiMCo, Neuquén, Argentina

La prediabetes representa un estado metabólico marcadamente heterogéneo en el que la definición unidimensional basada exclusivamente en umbrales glucémicos resulta insuficiente para estratificar el riesgo real de progresión a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares. Considerar la hiperglucemia intermedia como una entidad homogénea podría limitar o sobredimensionar el abordaje terapéutico necesario.

Fisiopatológicamente, la glucemia en ayunas alterada (GAA) y la tolerancia a la glucosa alterada (TGA) responden a mecanismos completamente distintos: la primera refleja fundamentalmente insulinoresistencia hepática y alteración en la primera fase de secreción de insulina, mientras que la segunda expresa insulinoresistencia en el músculo esquelético con compromiso de ambas fases secretoras. La presencia de TGA y HbA1c en rango prediabético confieren el mayor impacto en la morbilidad cardiovascular y en la velocidad de conversión a DM2.

Los modelos de *clustering* basados en datos integran variables fisiológicas, genéticas y de imágenes para identificar seis subtipos reproducibles, entre los cuales tres concentran el pronóstico adverso: el subtipo con fallo de célula β (clúster 3), el de hígado graso (clúster 5) y el de "progresadores lentos" (clúster 6). Este último subfenotipo resulta conceptualmente disruptivo al exponer una profunda disociación entre la tasa de deterioro glucémico y el daño orgánico. Pese a mantener elevaciones glucémicas modestas durante años, los progresadores lentos acumulan la mayor mortalidad global y desarrollan enfermedad renal crónica precoz (manifestada como albuminuria) antes de cruzar el umbral bioquímico de DM.

Paralelamente, el fenotipado ha evolucionado de una evaluación puramente pronóstica a un marcador predictivo de respuesta terapéutica. Los análisis extendidos a 21 años del *Diabetes Prevention Program* (DPP) y las evidencias del ensayo PLIS confirman que alcanzar la remisión de la prediabetes -retornando a la normoglucemia- constituye un objetivo preventivo superior al descenso ponderal aislado. Más aún, esta remisión es alcanzable sin pérdida de peso cuando se logra una redistribución favorable del tejido adiposo desde los depósitos viscerales hacia los subcutáneos.

Finalmente, se propone un esquema de estratificación clínica pragmático y aplicable en el medio asistencial que reemplace estimaciones complejas por marcadores de rutina: la PTOG de 1 h y 2 h, la relación cintura/talla, el índice TG/HDL o la relación glucemia/triglicéridos, el índice FIB-4 para estimar el riesgo de fibrosis hepática y el cociente albúmina/creatinina urinaria. Esta aproximación integral permite detectar tempranamente el daño de órgano subclínico, reorientar los recursos a los fenotipos de alto riesgo y aplicar una verdadera medicina de precisión en la prevención de las complicaciones crónicas.

Bibliografía

. Unnikrishnan R, Shaw JE, Chan JCN, Wild SH, Peters AL, O'Rourke S, et al. Prediabetes. Nat Rev Dis Primers. 2025;11:49. doi:10.1038/s41572-025-00635-0.

. Wagner R, Selvin E, Sehgal R, Prystupa K, Misra S, Fritsche A, et al. Beyond glucose—rethinking prediabetes for precision prevention. Diabetes Care. 2026;49(2):226-235. doi:10.2337/dci25-0054.

. Rooney MR, Wallace AS, Echouffo-Tcheugui JB, Fang M, Hu J, et al. Prediabetes is associated with elevated risk of clinical outcomes even without progression. *Diabetologia*. 2025;68:357-366. doi:10.1007/s00125-024-06315-0.

. Sandforth A, Vazquez Arreola E, Hanson RL, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, Ahrends R, et al. Prevention of type 2 diabetes through prediabetes remission without weight loss. *Nat Med*. 2025;31(10):3330-3340. doi:10.1038/s41591-025-03944-9.

Palabras clave: prediabetes; fenotipos.

SYMPOSIUM: Molecular and metabolic determinants in the progression of prediabetes

Coordinator: Alicia Jawerbaum

Phenotypes in type 2 prediabetes and their prognostic value for complications and progression to type 2 diabetes

Oscar Lorenzo

Diabetologist at CeMCo, Neuquén, Argentina

Prediabetes represents a markedly heterogeneous metabolic state in which a one-dimensional definition based exclusively on glycemic thresholds is insufficient to stratify the true risk of progression to type 2 diabetes (T2D) and the development of macro- and microvascular complications. Regarding intermediate hyperglycemia as a single, homogeneous entity may constrain or overdimension the necessary therapeutic approach.

Pathophysiologically, impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) arise from entirely distinct mechanisms: IFG primarily reflects hepatic insulin resistance together with reduced first-phase insulin secretion, whereas IGT expresses predominant skeletal muscle insulin resistance with impairments in both early and late secretory phases. The presence of IGT alongside HbA1c in the prediabetic range confers the highest impact on cardiovascular morbidity and mortality, as well as T2D conversion rates.

Data-driven clustering models integrate physiological, genetic, and imaging variables to identify six reproducible subphenotypes, three of which concentrate adverse metabolic outcomes: betacell failure (cluster 3), fatty liver (cluster 5), and "slow progressors" (cluster 6). This latter subphenotype is conceptually disruptive, exposing a profound dissociation between the rate of glycemic deterioration and target organ damage. Despite maintaining modest glycemic elevations over many years, slow progressors accumulate the highest overall mortality and develop early chronic kidney disease (manifested as elevated albuminuria) well before crossing the formal biochemical threshold for diabetes.

Concurrently, subphenotyping has evolved from a purely prognostic assessment into a valuable predictive marker of therapeutic response. Extended 21-year analyses from the Diabetes Prevention Program (DPP) and mechanistic findings from the PLIS trial confirm that achieving prediabetes remission—returning to normal glucose regulation—constitutes a clinical preventive endpoint superior to isolated weight-loss goals. Furthermore, this remission is achievable without weight loss when a favorable adipose tissue redistribution occurs from visceral to subcutaneous depots.

Finally, a pragmatic, clinically applicable stratification scheme suitable for routine healthcare settings is proposed, substituting complex research assays with accessible surrogates: 1-h and 2-h OGTT, the waist-to-height ratio, the TG/HDL or glucose/triglyceride ratios, the FIB-4 index for hepatic fibrosis risk estimation, and the urinary albumin-to-creatinine ratio. This comprehensive approach enables the early detection of subclinical organ damage, redirects resources toward high-risk phenotypes, and establishes genuine precision medicine in the prevention of chronic complications.

Key words: phenotypes; prediabetes.