

Conferencias y Simposios

SIMPOSIO 8: ¿Cuánto sabemos hoy de prediabetes?

Coordinador: Dr. Luis De Loredo

Abordaje terapéutico, ¿debería personalizarse?

Dr. Guillermo Marcucci

Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

Dentro de los pacientes definidos con prediabetes -ya sea por glucemia de ayuno, test de tolerancia a la glucosa o HbA1c-, los análisis de trayectoria muestran que cambios en marcadores metabólicos o inflamatorios inician 10 años antes del comienzo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por lo tanto, es de alta relevancia clínica identificar subgrupos de individuos con diferente riesgo de desarrollar DM y sus complicaciones, las cuales pueden iniciarse antes del desarrollo de las manifestaciones de la DM2.

La prediabetes se asocia con aumento de las enfermedades cardiovasculares y mortalidad, destacando la importancia de atender el riesgo cardiovascular en esta población. En estudios de cohortes de elevado riesgo de desarrollar DM2, se exploró la heterogeneidad fisiopatológica antes del comienzo clínico de la DM2. En un estudio los participantes se agruparon en seis subfenotipos, según datos de OGTT, RMN (distribución de grasa y grasa hepática), lípidos y un *score* de riesgo poligénico (PRS) para DM2. Estos clústeres replicados en la cohorte del Whitehall II demostraron que los individuos de bajo riesgo^{1,2} transicionan a los grupos de DM2 definidos por Ahlqvist et al. en el estudio ANDIS como “diabetes moderada asociada a obesidad” (MOD) y “diabetes moderada relacionada a la edad” (MARD). Los clústeres de alto riesgo lo hicieron hacia DM severa con insulinoresistencia (SIRD). Estos clústeres identifican subfenotipos con respecto al riesgo metabólico, renal, cardiovascular, las causas de mortalidad e implicancias terapéuticas en prediabetes^{1,2}. Esto va desde más precisos intervalos de tamizaje y monitoreo, intervenciones en el estilo de vida adaptadas, tratamiento farmacológico dirigido e idealmente un retraso en el inicio de la DM y sus complicaciones, menor morbilidad y mortalidad, y un uso económico de los recursos. Esto debe verse en línea con la “diabetología de precisión” con el objetivo de deconstruir la heterogeneidad de la DM.

Ningún agente farmacológico fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en forma específica para la prevención de la DM. La relación costo-efectividad de los programas de modificación del estilo de vida para la prevención de la DM muestran una reducción de las complicaciones micro y macrovasculares, como también disminución de la mortalidad a 30 años. Por lo cual estos programas deben ofrecerse a los pacientes y deben estar cubiertos por terceros pagadores, y las inconsistencias en el acceso deben vigilarlas las organizaciones de salud.

Se han evaluado varios agentes farmacológicos utilizados para tratar la DM en prevención: metformina, inhibidores de la α -glucosidasa, liraglutida, tiazolidinedionas, testosterona, vitamina D3 e insulina. Además, varios medicamentos usados para el descenso del peso como orlistat, topiramato y fentermina demostraron reducción en varios grados la incidencia de la DM en personas con prediabetes. Un estudio encontró beneficios a largo plazo con valsartán, no con ramipril. Se debe buscar en estos estudios los respondedores basados en los subfenotipos y también aquellos individuos donde determinadas medidas son deletéreas para la progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

Se requieren nuevos estudios diseñados en base a la heterogeneidad de la enfermedad para lograr que las estrategias escogidas reduzcan significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares y la mortalidad, que es el requisito que exige la FDA para la aprobación de la farmacoterapia para la prevención de la DM.

Bibliografía

1. Hulman A, Witte DR, Vistisen D, Balkau B. Pathophysiological characteristics underlying different glucose response curves: a latent class trajectory analysis from the prospective EGIR-RISC Study. *Diabetes Care* 2018;41:1740-1748.
2. Wagner R, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2. *Diabetes Nature Medicine* 2021;27:49-57.

Palabras clave: prediabetes; complicaciones.

SYMPOSIUM 8: How much do we know today about prediabetes?

Coordinator: Dr. Luis De Loredó

Therapeutic approach: should it be personalized?

Dr. Guillermo Marcucci

Luis Lagomaggiore Hospital, Mendoza, Argentina

Within patients defined as having prediabetes either by fasting blood glucose, glucose tolerance test or HbA1c, trajectory analyzes show that changes in metabolic or inflammatory markers begin 10 years before the onset of type 2 DM. Therefore, it is of high clinical relevance to identify subgroups of individuals with different risk of developing diabetes and its complications, which can start before the development of the manifestations of Diabetes (DMType 2). Prediabetes is associated with increased cardiovascular disease and mortality, emphasizing the importance of attending to cardiovascular risk in this population. Studies in cohorts at high risk of developing type 2 DM were explored pathophysiological heterogeneity before the clinical onset of type 2 DM. Participants in one study were grouped into 6 subphenotypes, based on data from OGTT, MRI (liver fat and fat distribution), lipids, and a Polygenic Risk Score (PRS) for Type2 DM. These clusters were replicated in the Whitehall II cohort and showed that low risk individuals^{1,2} transitioned into the Type2DM groups defined by Ahlqvist et al. in the ANDIS study as Moderate Diabetes associated with Obesity (MOD) and Moderate Age-Related Diabetes (MARD). High risk clusters did so towards Severe Insulin Resistance Diabetes (SIRD). These clusters identify subphenotypes with respect to metabolic, renal, and cardiovascular risk, causes of mortality, and therapeutic implications in prediabetes^{1,2}. This ranges from more accurate screening and monitoring intervals, tailored lifestyle interventions, targeted pharmacological treatment and ideally a delay in the onset of diabetes and its complications, lower morbidity and mortality, and economical use of resources. This should be viewed in line with "precision diabetology" with the aim of deconstructing the heterogeneity of diabetes.

No pharmacological agent has been approved by the U.S. Food and Drug Administration specifically for the prevention of diabetes. The cost-effectiveness of lifestyle modification programs for diabetes prevention shows a reduction in micro and macrovascular complications as well as a reduction in mortality at 30 years. Therefore, these programs must be offered to patients and must be covered by third-party payers, and inconsistencies in access to them must be monitored by health organizations.

Several pharmacological agents used to treat diabetes have been evaluated for prevention: metformin, a-glucosidase inhibitors, liraglutide, thiazolidinediones, testosterone, vitamin D3, and insulin. In addition, several medications used for weight loss, such as orlistat and topiramate, phentermine, have been shown to reduce the incidence of diabetes in people with prediabetes to varying degrees. One study showed long-term benefits with valsaran but not ramipril. Responders should be sought in these studies based on subphenotypes and also who are those individuals where certain measures are deleterious for the progression of the disease and its complications.

New studies designed on the basis of the heterogeneity of the disease are required to ensure that the chosen strategies significantly reduce the risk of developing microvascular complications and mortality, which is the requirement demanded by the US Food and Drug Administration for the approval of pharmacotherapy for the prevention of diabetes.

Key words: prediabetes; complications.