

## **SIMPOSIO: Prediabetes ¿de qué estamos hablando?**

Coordinador: Dr. Isaac Sinay

### **Heterogeneidad en prediabetes ¿se pueden identificar fenotipos?**

Dr. Oscar Lorenzo

Médico Diabetólogo en CeDiMCo, Neuquén, Argentina

La prediabetes es una afección heterogénea caracterizada por diversos grados de resistencia a la insulina y disfunción celular beta, que pueden preceder a la aparición de la diabetes mellitus (DM). Las alteraciones de la glucemia en ayunas (GAA), de la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) y la combinación de ambas (GAA+POTG) representan vías distintas que pueden evolucionar hacia la DM. Estos estados se caracterizan por diferentes grados de sensibilidad a la insulina, su secreción absoluta, la producción hepática de glucosa, secreción de insulina relativa a la insulinoresistencia, así como secreción de otras hormonas, como el glucagón e incretinas. Estas alteraciones pueden estar presentes hasta 5 años antes del diagnóstico de la prediabetes<sup>1</sup>.

Los perfiles del metabolismo de la glucosa en diferentes fenotipos prediabéticos, clasificados por GAA, POTG, HbA1c y POTG de 1 hora, fueron estudiados en el ensayo IMI-DIRECT, con un seguimiento longitudinal a 48 meses. Los hallazgos confirmaron las nociones conocidas sobre la resistencia en ayunas a la insulina en la GAA (que en parte refleja la resistencia hepática a la insulina). En las alteraciones durante la POTG hubo disminución de la potenciación y de sensibilidad de la secreción de insulina con menor secreción basal y total, lo que se relaciona con el efecto potenciador de las incretinas en su secreción, por lo que este podría ser el peor fenotipo entre los tres con defecto aislado. La asociación de dos o tres alteraciones aumenta notoriamente las posibilidades de progresar a DM, por lo que las personas con riesgo conocido deberían hacerse pruebas para revelar la posible presencia de los tres defectos posiblemente observados durante la prediabetes, ya que esto pareciera relevante para determinar el riesgo real de desarrollar la enfermedad<sup>2</sup>.

En las cohortes de los estudios *Tübingen Family Study/Tübingen Lifestyle Program* (TUEF/TULIP) se seleccionaron pacientes con alto riesgo de desarrollar DM y en ellos se realizaron mediciones precisas de la sensibilidad a la insulina y su secreción basadas en variables derivadas de la POTG, incluyendo además el HDL-c, medidas derivadas de imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN), de compartimentos grasos metabólicamente desfavorables y favorables, el contenido de grasa hepática medido con espectroscopia de RM-1H, y una puntuación de riesgo poligénico para DM2 evaluando la propensión genética. De esta manera, se identificaron seis subfenotipos, tres de ellos tienen mayores glucemias (grupos 3, 5 y 6), pero solo los de los grupos 5 y 3 tienen riesgos inminentes de DM. Por el contrario, aquellos en el grupo 6 tienen un riesgo moderado, pero mayor riesgo de enfermedad renal y mortalidad por todas las causas<sup>3</sup>.

**Palabras clave:** prediabetes; fenotipos.

### **Bibliografía**

1. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2009;32(3):439-444.
2. Tura A, Grespan E, et al. Profiles of glucose metabolism in different prediabetes phenotypes, classified by fasting glycemia, 2-hour OGTT, glycated hemoglobin, and 1-hour OGTT: an IMI DIRECT study. *Diabetes* 2021;70(9):2092-2106.
3. Wagner R, Heni M, et al. Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes. *Nature Medicine* 2021;27(1):49-57.

## **SYMPOSIUM: Prediabetes: What are we talking about?**

Coordinator: Dr. Isaac Sinay

### **Heterogeneity in prediabetes: can phenotypes be identified?**

Dr. Oscar Lorenzo

Diabetologist at CeMCo, Neuquén, Argentina

Prediabetes is a heterogeneous condition characterized by varying degrees of insulin resistance and beta cell dysfunction, which may precede the onset of diabetes (DM). Abnormalities in fasting glucose (FG), oral glucose tolerance test (OGTT), and the combination of both (FG+OGTT) represent distinct pathways that may evolve into DM. These states are characterized by different degrees of insulin sensitivity, absolute insulin secretion, hepatic glucose production, insulin secretion relative to insulin resistance, as well as secretion of other hormones, such as glucagon and incretins. These alterations may be present up to five years before the diagnosis of prediabetes<sup>1</sup>. The glucose metabolism profiles in different prediabetic phenotypes, classified by FG, OGTT, HbA1c, and 1-hour OGTT, were studied in the IMI-DIRECT study, with a longitudinal follow-up of 48 months.

The findings confirmed known notions about fasting insulin resistance in OGTT (which partly reflects hepatic insulin resistance). In the OGTT abnormalities there was decreased potentiation and sensitivity of insulin secretion with lower basal and total secretion, which is related to the potentiating effect of incretins on its secretion, so this could be the worst phenotype among the three with an isolated defect. The association of two or three abnormalities significantly increases the chances of progressing to DM, so people with a known risk should be tested to reveal the possible presence of the three defects possibly observed during prediabetes, as this seems relevant to determine the real risk of developing the disease<sup>2</sup>.

In the Tübingen Family Study and Tübingen Lifestyle Program (TUEF/TULIP) cohorts, patients at high risk of developing DM were selected and given precise measurements of insulin sensitivity and secretion based on OGTT-derived variables, including HDL-c, magnetic resonance imaging (MRI)-derived measures of metabolically unfavorable and favorable fat compartments, hepatic fat content measured with <sup>1</sup>H-MRI spectroscopy, and a polygenic risk score for DM2 assessing genetic propensity. Six subphenotypes were identified, three of which have higher blood glucose levels (groups 3, 5, and 6), but only those in groups 5 and 3 have imminent risks of DM. In contrast, those in group 6 have a moderate risk, but higher risk of kidney disease and all-cause mortality<sup>3</sup>.

**Key words:** diabetes; phenotypes.