



El arte de individualizar el tratamiento en DM2

El paciente con DM2 y nuevos fenotipos: desafíos únicos

PERSONALIZ *arTe*⁷
El arte de individualizar el tratamiento en DM2



La DM2 es una enfermedad heterogénea por lo que un mismo enfoque de manejo para todos puede resultar en un mal control con resultados subóptimos

- Los **criterios binarios** (prediabetes y diabetes tipo 2) **no bastan** para capturar la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad ^{1,2}
- La **diabetes tipo 2** es un conjunto de subgrupos con diferentes mecanismos fisiopatológicos, lo que lleva a una **evolución y respuesta** al tratamiento **muy variables entre pacientes** ^{1,2}
- La clasificación tradicional basada únicamente en el **control glucémico ignora los diferentes fenotipos** y puede resultar en **estrategias ineficaces y resultados subóptimos** para muchos pacientes ^{2,3}

Una clasificación basada en fenotipos permite orientar el tratamiento mejorando los desenlaces para el paciente

La tendencia actual es avanzar hacia la medicina personalizada y de precisión, donde identificar fenotipos permite plantear intervenciones más eficaces y dirigidas según el mecanismo predominante de la enfermedad

DM2: diabetes mellitus tipo 2

1. Gómez-Peralta F, Pinés-Corrales PJ, Santos E, *et al.* Diabetes management based on the phenotype and stage of the disease: an expert proposal from the AGORA Diabetes Collaborative Group. *J Clin Med.* 2024;13(16):4839. 2. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369. 3. Herder C, Roden M. A Novel Diabetes Typology: Towards Precision Diabetology From Pathogenesis to Treatment. *Diabetologia.* 2022;65(11):1770-1781.

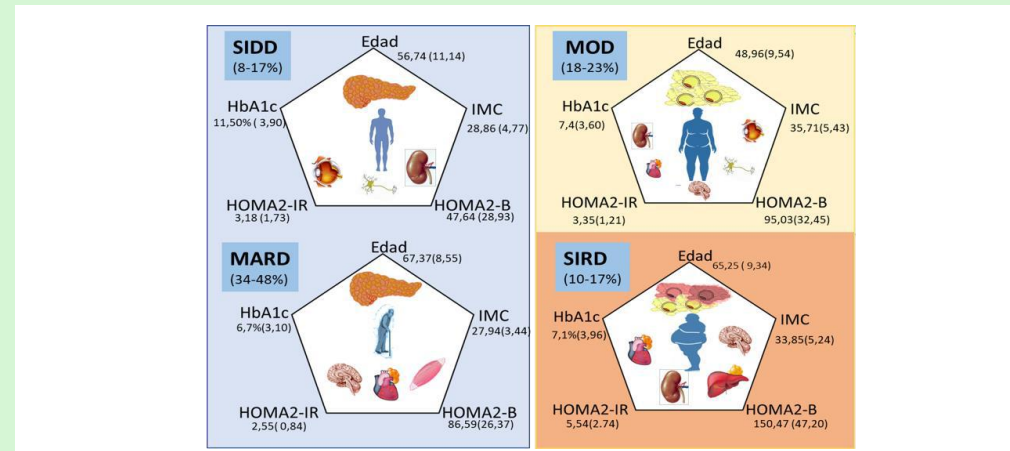


Por ello se han planteado diferentes aproximaciones, basadas en la genética, fisiopatología, antropometría y bioquímica, para definir diferentes fenotipos en DM2¹

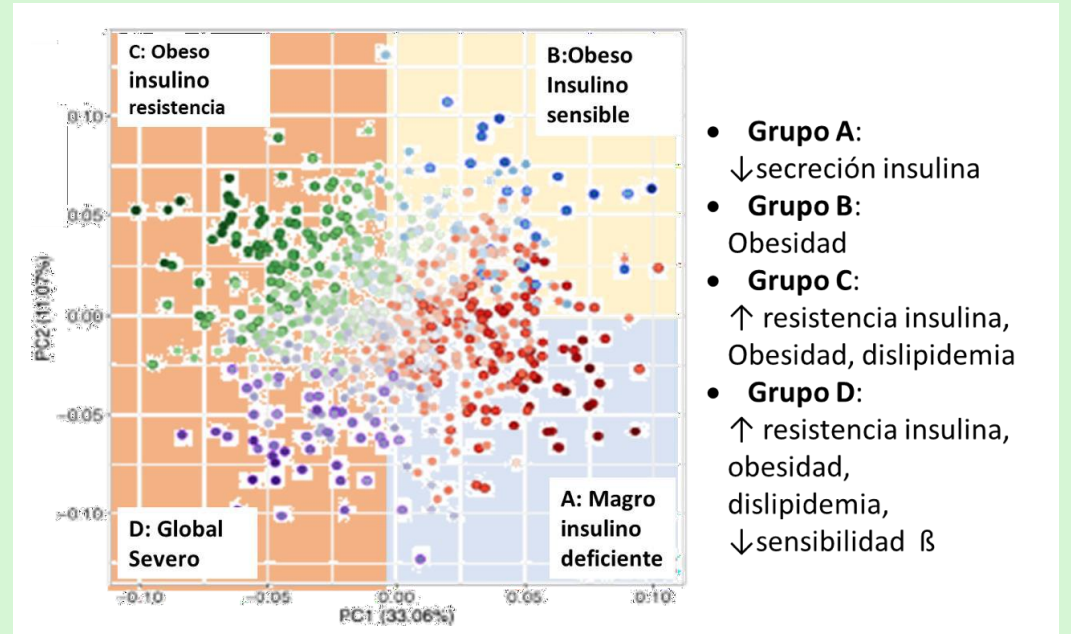
En función de la genética²



En función de antropometría y bioquímica³



En función de fisiopatología y composición corporal⁴



- **Grupo A:** ↓ secreción insulina
- **Grupo B:** Obesidad
- **Grupo C:** ↑ resistencia insulina, Obesidad, dislipidemia
- **Grupo D:** ↑ resistencia insulina, obesidad, dislipidemia, ↓ sensibilidad β

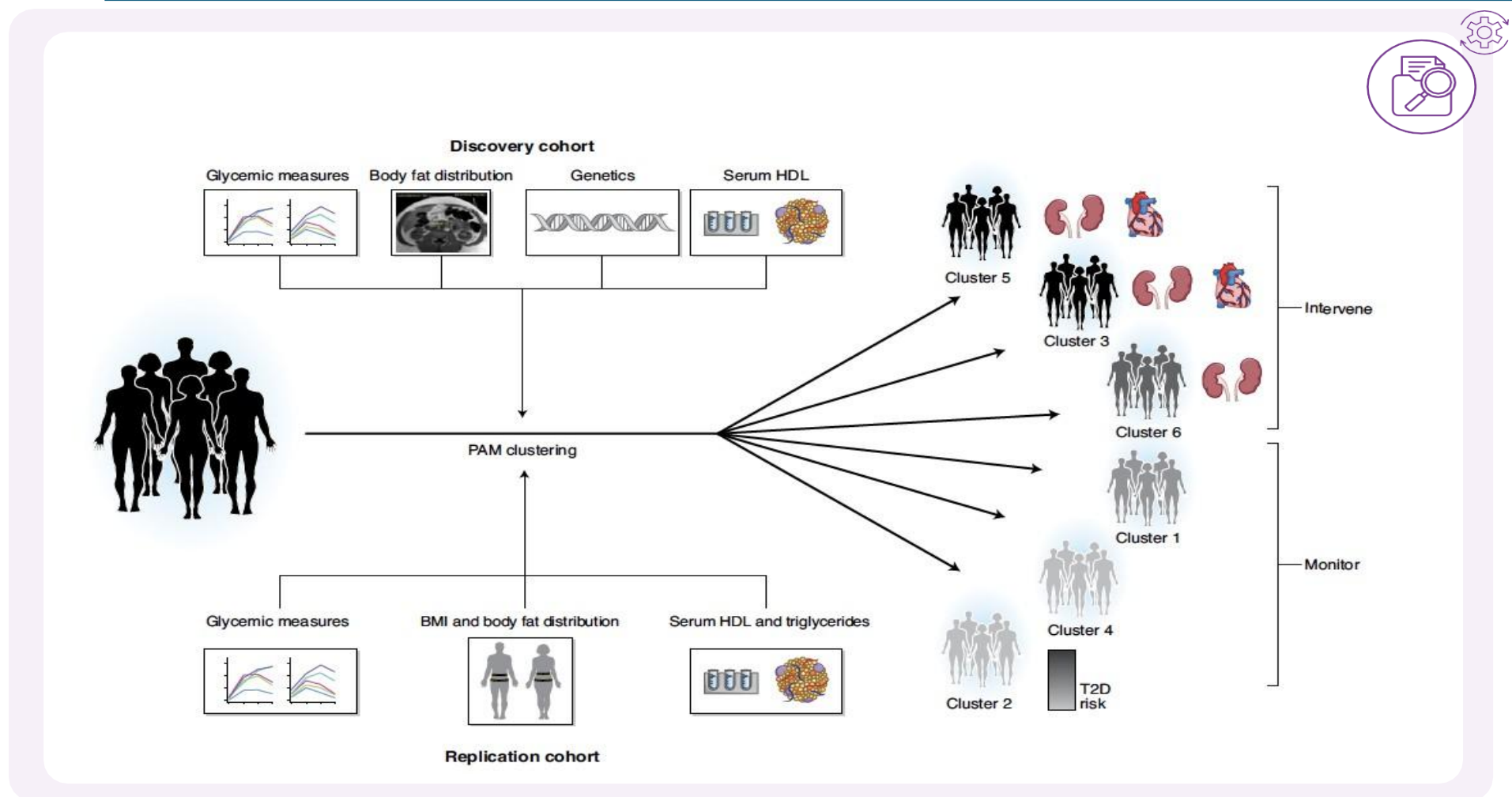
 Predominio deficiencia insulina
 Predominio adiposidad subcutánea
 Predominio adiposidad visceral

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **MARD:** Diabetes Moderada Asociada a la Edad; **MOD:** Diabetes Moderada Asociada con Obesidad; **SAID:** Diabetes Severa Autoinmune; **SIDD:** Diabetes Severa Insulinodeficiente; **SIRD:** Diabetes Severa por Resistencia a la Insulina.

1. Gómez-Peralta F, Cano A. La adiposidad y sus patrones de distribución en la medicina de precisión aplicada a la diabetes tipo 2. En: Valoración morfofuncional de la enfermedad adiposa crónica y diabetes. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2024. 2. Udler MS, et al. PLoS Med. 2018; 15: e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654; 3. Ahlqvist E, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6: 361-369. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2; 4. Wesolowska-Andersen A, et al. Cell Rep Med. 2022 Jan 4;3(1):100477. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100477.



Algunas propuestas usan métodos complejos para la identificación de subgrupos de personas en riesgo de DM2





El fenotipado propuesto por Ahlqvist permite clasificar a los pacientes según características clínicas y metabólicas, para definir estrategias terapéuticas más precisas

El fenotipado enlaza el mecanismo fisiopatológico predominante con **decisiones terapéuticas y pronóstico**

5 son los fenotipos propuestos por Ahlqvist:

- Diabetes Severa Autoinmune (SAID)
- Diabetes Severa Insulinodeficiente (SIDD)
- Diabetes Severa por Resistencia a la Insulina (SIRD)
- Diabetes Moderada Asociada con Obesidad (MOD)
- Diabetes Moderada Asociada a la Edad (MARD)

Variables utilizadas:

- Anticuerpos anti-GAD, edad al diagnóstico, IMC, HbA1c, HOMA2-B (estimación de función beta pancreática), HOMA-IR (estimación de resistencia a la insulina)

Permite personalizar el tratamiento desde el inicio.

Anticipa complicaciones específicas (microvasculares, nefropatía, etc.).

Optimiza el uso de recursos clínicos, enfocando esfuerzos en los pacientes con mayor riesgo.

Facilita la toma de decisiones terapéuticas en atención primaria, donde se atiende la mayoría de los pacientes con DM2.

*Los fenotipos pueden cambiar con el tiempo y en la medida en que se implementen medidas de tratamiento en los pacientes.

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice masa corporal

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–369.



Se identifican diferencias en la distribución y en la HbA1C, edad, IMC, anticuerpos anti-GAD, HOMA2-B y HOMA-IR según cada fenotipo

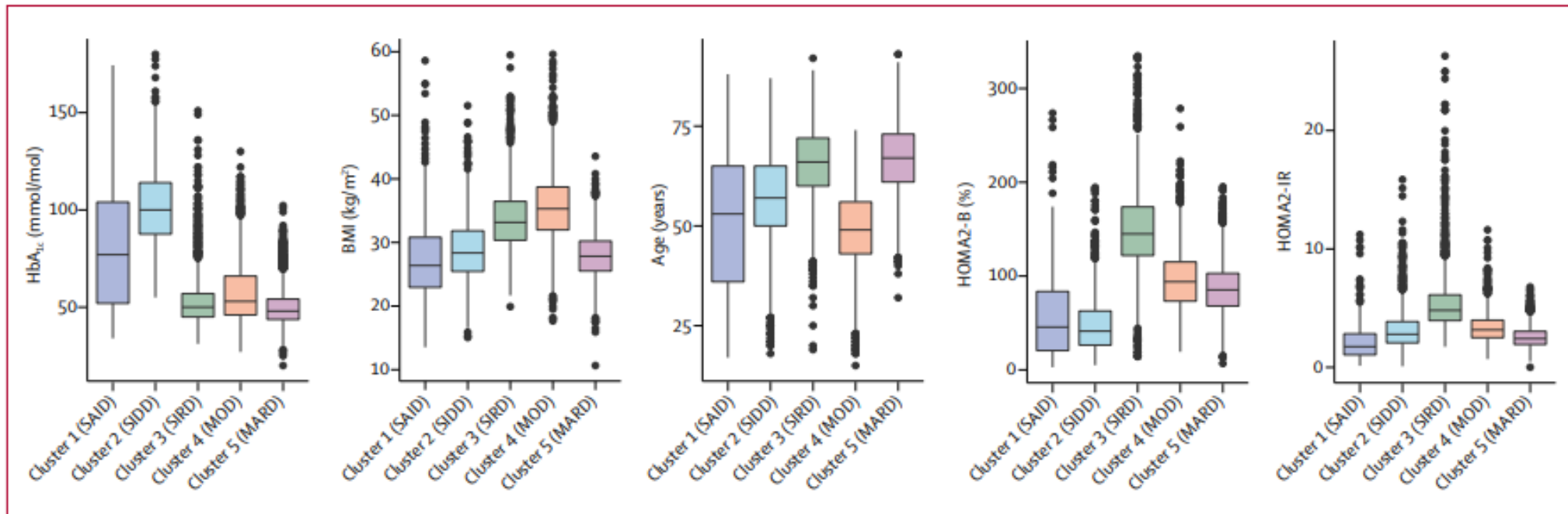
Severe autoimmune diabetes (SAID)
6.4%

Severe insulin-deficient (SIDD)
17.5%

Severe insulin-resistant (SIRD)
15.3%

Mild obesity-related diabetes (MOD)
21.6%

Mild age-related diabetes (MARD)
39.1%

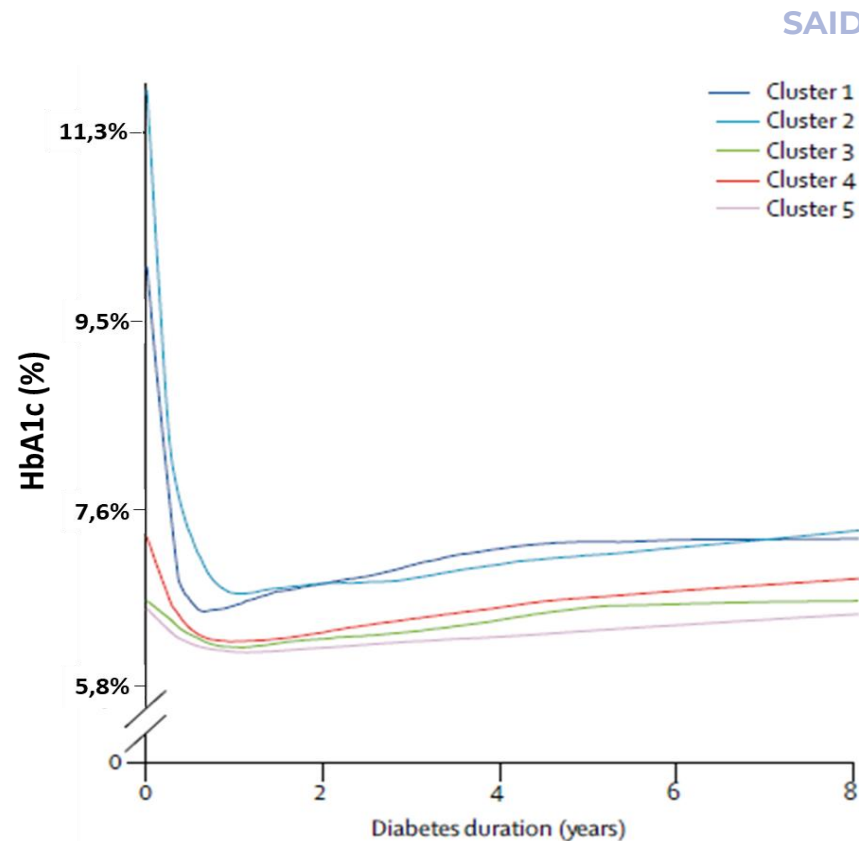


Anti-GAD: Anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico; **HbA_{1c}:** hemoglobina glicosilada; **HOMA2-B:** estimación de función beta pancreática, **HOMA-IR:** estimación de resistencia a la insulina; **IMC:** índice de masa corporal (en inglés, BMI – *body mass index*).

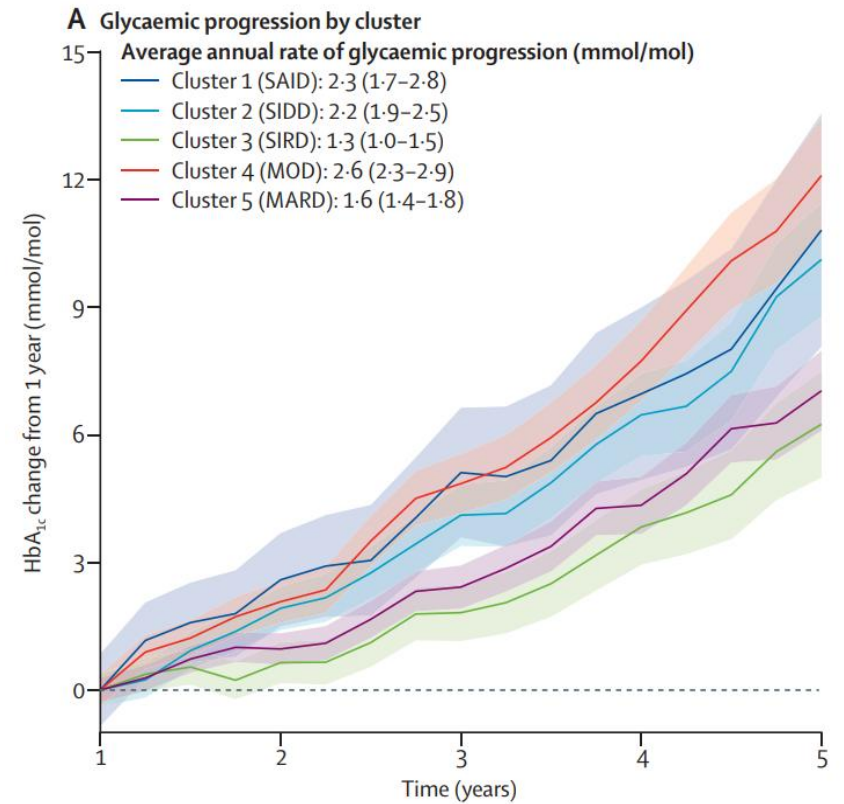
1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–369.



La evolución de la HbA1c difiere de acuerdo con el fenotipo de cada paciente, siendo el SIRD y el MARD las de evolución más lenta



Tomada de Ahlqvist E, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361-369.¹



Tomada de Dennis JM, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):442-451.²

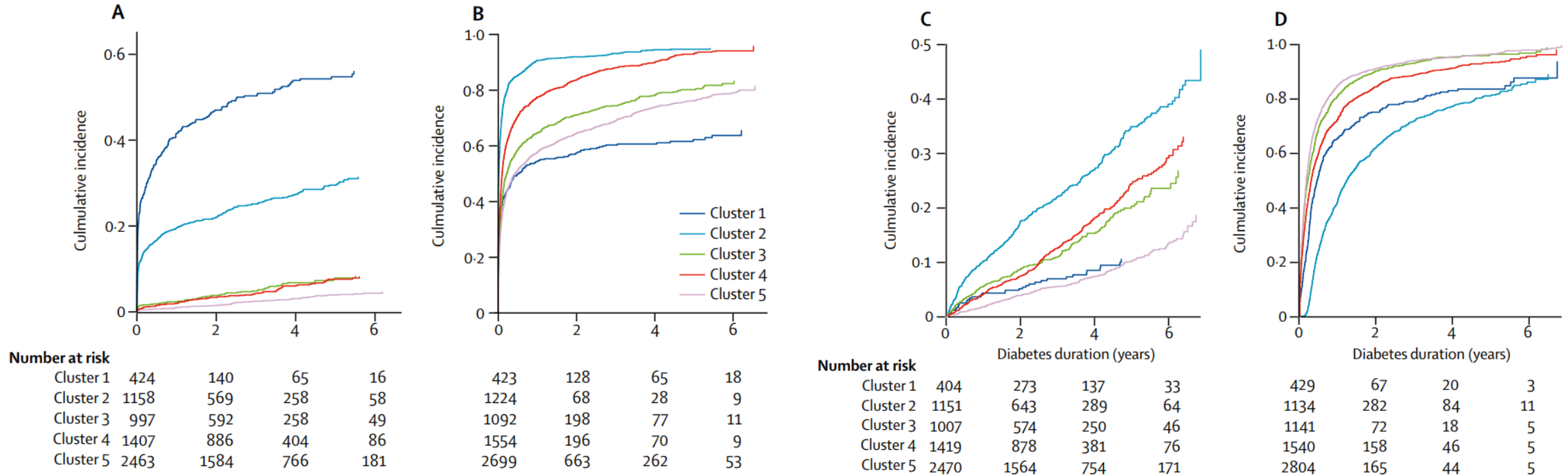
HbA1c: hemoglobina glicosilada; **MARD:** Diabetes Moderada Asociada a la Edad; **MOD:** Diabetes Moderada Asociada con Obesidad; **SAID:** Diabetes Severa Autoinmune; **SIDD:** Diabetes Severa Insulinodiciente; **SIRD:** Diabetes Severa por Resistencia a la Insulina.

1. Ahlqvist E et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):361-369. 2. Dennis JM, et al. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Apr 29;7(6):442-451.



Así mismo, el tiempo para necesitar diferentes tratamientos antihiper glucemiantes y alcanzar una HbA1c 6,9 % también difiere entre fenotipos

SAID SIDD SIRD MOD MARD



(A)Tiempo hasta el uso sostenido de insulina. (B) Tiempo hasta el inicio de tratamiento con metformina. (C)Tiempo hasta el inicio de tratamiento con medicación oral distinta de metformina.(D) Tiempo hasta alcanzar el objetivo de tratamiento (HbA1c <6,9% [52 mmol/mol]). Tomada de Ahlqvist E et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361-369.¹

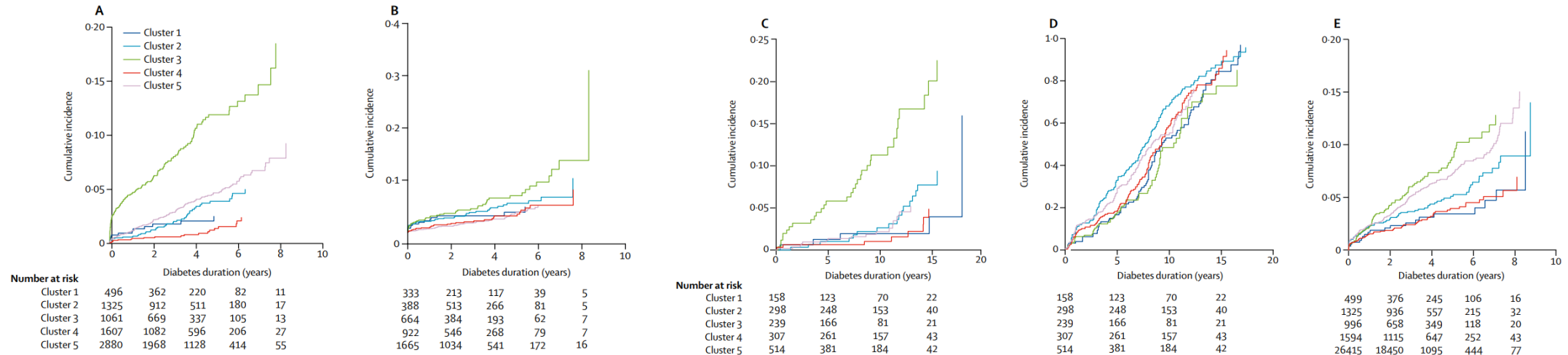
HbA1c: hemoglobina glicosilada; **MARD:** Diabetes Moderada Asociada a la Edad; **MOD:** Diabetes Moderada Asociada con Obesidad; **SAID:** Diabetes Severa Autoinmune; **SIDD:** Diabetes Severa Insulinodiciente; **SIRD:** Diabetes Severa por Resistencia a la Insulina.

¹. Ahlqvist E *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):361-369



Las complicaciones a largo plazo están asociadas al fenotipo de cada paciente, por lo que es fundamental anticiparse para prevenirlas...

SAID SIDD SIRD MOD MARD



Progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo por clúster

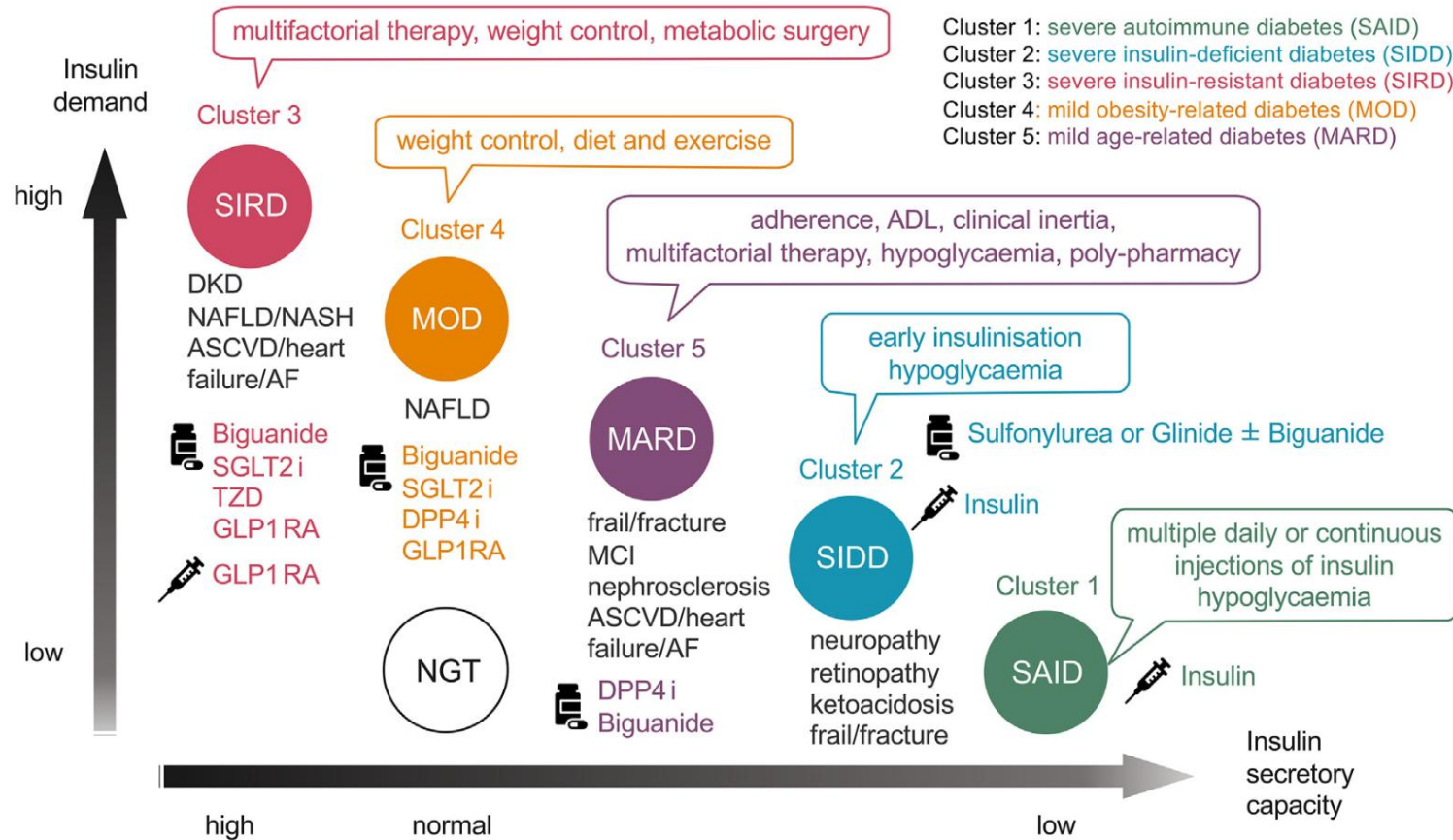
- a) Tiempo hasta enfermedad renal crónica (al menos estadio 3B) en la cohorte ANDIS.
- b) Tiempo hasta macroalbuminuria en la cohorte ANDIS.
- c) Tiempo hasta enfermedad renal terminal en la cohorte SDR (los datos se presentan para SDR en lugar de ANDIS debido a la disponibilidad de un seguimiento a más largo plazo).
- d) Tiempo hasta retinopatía diabética al menos leve no proliferativa o proliferativa en la cohorte SDR (no había datos suficientes de retinopatía disponibles en ANDIS).
- e) Tiempo hasta eventos coronarios en la cohorte ANDIS.

ANDIS: All New Diabetics in Scania; ERC: enfermedad renal crónica; ESDR: enfermedad renal terminal; HR: Hazard Ratio; IC: interval de confianza; MARD: Diabetes Moderada Asociada a la Edad; MOD: Diabetes Moderada Asociada con Obesidad; OR: Odds ratio; SAID: Diabetes Severa Autoinmune; SDR: Scania Diabetes Registry; SIDD: Diabetes Severa Insulinodeficiente; SIRD:

1. Ahlqvist E et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):361-369



... por ello las recomendaciones de manejo y aproximaciones terapéuticas para cada fenotipo son diferentes



ADL: actividades de la vida diaria; **AF:** fibrilación auricular; **ASCVD:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; **DKD:** enfermedad renal diabética; **DPP4i:** inhibidores de la DPP-4; **GLP1 RA:** agonistas del receptor GLP-1; **MARD:** Diabetes Moderada Asociada a la Edad; **MCI:** deterioro cognitivo leve; **MOD:** Diabetes Moderada Asociada con Obesidad; **NAFLD:** hígado graso no alcohólico; **NASH:** esteatohepatitis no alcohólica; **NGT:** tolerancia normal a la glucosa; **SGLT2i:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; **SAID:** Diabetes Severa Autoinmune; **SIDD:** Diabetes Severa Insulinodéficite; **SIRD:** Diabetes Severa por Resistencia a la Insulina; **TZD:** tiazolidinedionas.

Tanabe H, Masuzaki H, Shimabukuro M. Novel strategies for glycaemic control and preventing diabetic complications applying the clustering-based classification of adult-onset diabetes mellitus: A perspective. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:109067. doi:10.1016/j.diabres.2021.109067.

An impressionist-style portrait of a man's face, rendered with thick, visible brushstrokes in warm tones of orange, yellow, and brown. The man has blue eyes and a slight smile. The background is a vibrant green.

PERSONALIZ *arTe*
El arte de individualizar el tratamiento en DM2

Muchas gracias