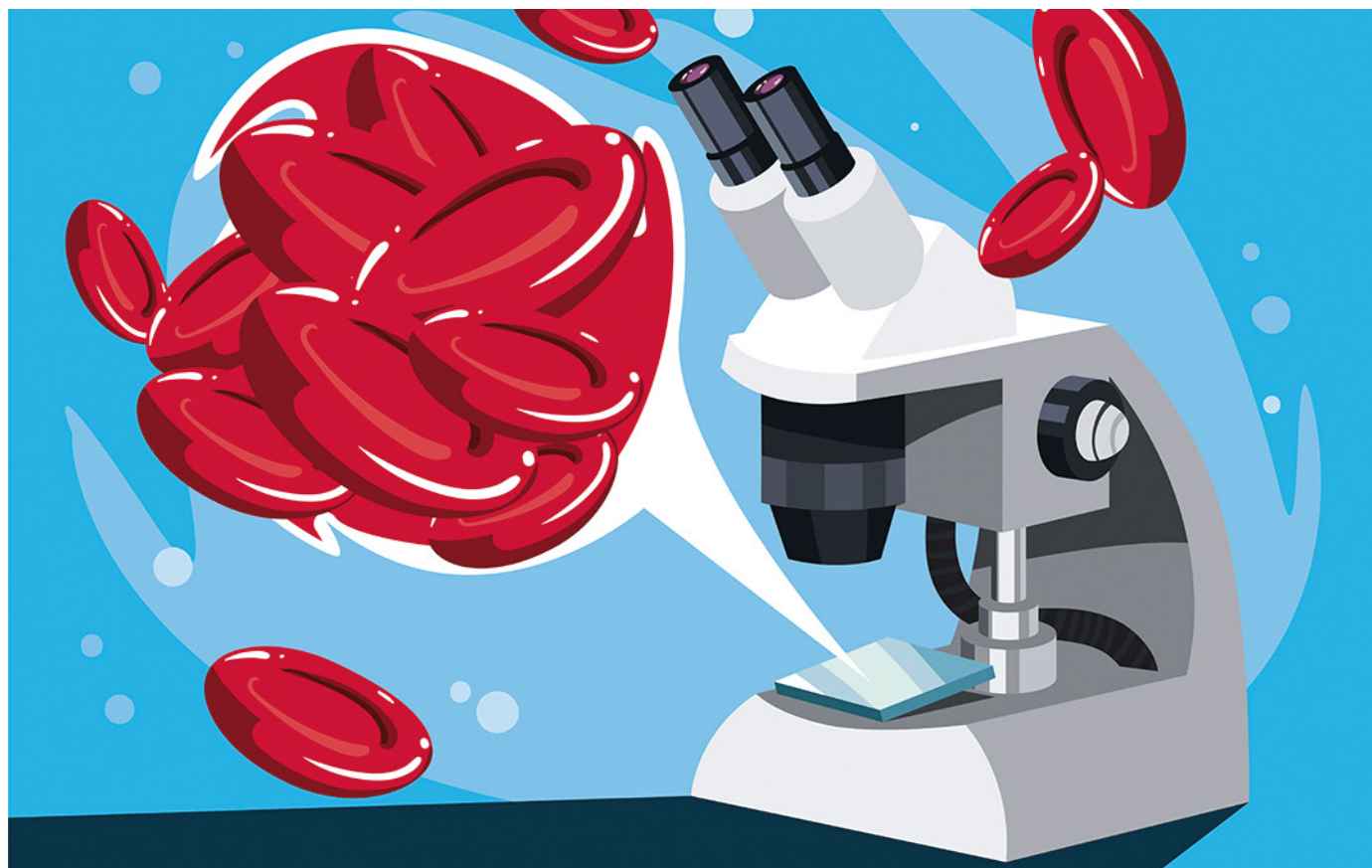




Dr. Gabriel Cuatrecasas.

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud EAP Sarrià, Barcelona.



Fenotipado metabólico y personalización terapéutica en la diabetes tipo 2: un enfoque más allá de la HbA1c

Durante décadas, el control de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha centrado casi exclusivamente en un único parámetro: la hemoglobina glicada o HbA1c. Este marcador, que refleja el promedio de glucosa en sangre durante los últimos dos o tres me-

ses, ha sido la piedra angular del diagnóstico, el seguimiento y los objetivos terapéuticos. Sin embargo, la práctica clínica y la evidencia científica acumulada nos muestran con claridad creciente que la DM2 no es una enfermedad uniforme, sino un síndrome metabólico complejo y heterogéneo con múltiples caras.

Dos personas con diabetes pueden tener la misma HbA1c y, sin embargo, presentar mecanismos fisiopatológicos completamente distintos, riesgos de complicaciones diferentes y necesitar tratamientos muy divergentes. Esta realidad ha impulsado el desarrollo del concepto de **fenotipado metabólico**: la identificación de subtipos clínicos dentro de la DM2 que permitan personalizar tanto el diagnóstico como el tratamiento.

En este artículo exploramos por qué la HbA1c, siendo necesaria, no es suficiente, y cuáles son los nuevos actores que debemos incorporar a nuestra visión del seguimiento de las personas con diabetes: la obesidad y la adiposidad visceral disfuncional, el hígado graso metabólico, la esteatosis pancreática y la función renal medida a través de la albuminuria y el filtrado glomerular.

LA HETEROGENEIDAD DE LA DM 2: NO TODAS LAS DIABETES SON IGUALES

La clasificación tradicional de la diabetes en tipo 1 y tipo 2 resulta demasiado simplificadora. En 2020, la investigadora Emma Ahlqvist y su equipo del Centro de Diabetes de la Universidad de Lund (Suecia) publicaron un trabajo que cambió la manera de entender esta enfermedad: utilizando datos clínicos sencillos —como la edad de aparición, el índice de masa corporal (IMC), la HbA1c, la función

secretora del páncreas y la resistencia a la insulina— identificaron **cinco subtipos distintos de diabetes del adulto** con pronósticos y riesgos de complicaciones muy diferentes (1).

Aunque la proporción exacta de cada subtipo varía según la población estudiada, los análisis realizados en cohortes europeas y asiáticas ofrecen una distribución aproximada que es clínicamente muy orientativa (véase *Tabla 1*). El subtipo más frecuente es el de diabetes relacionada con la edad (MARD), que agrupa a personas de inicio tardío con un perfil metabólico relativamente conservado y representa en torno al 35-40 % de los casos. Le sigue el subtipo de obesidad moderada (MOD), que incluye a personas jóvenes con sobrepeso significativo y resistencia a la insulina moderada, con una prevalencia aproximada del 20-25 %. El subtipo de resistencia insulínica grave (SIRD) supone alrededor del 15-20 % y es el que presenta mayor riesgo de enfermedad renal y hígado graso. Los subtipos con déficit grave de insulina (SIDD, ~6-10 %) y con autoinmunidad leve (SAID, ~5-8 %) representan fracciones menores pero con implicaciones terapéuticas específicas.

Lo relevante de este modelo no es solo la clasificación en sí, sino sus implicaciones prácticas. Las personas del subtipo con mayor resistencia a la insulina (SIRD) presentan el mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal diabética e hígado graso, mientras que el subtipo con dé-

ficit de insulina más grave (SIDD) tiene mayor riesgo de retinopatía y neuropatía. Conocer el subtipo al que pertenece cada persona puede orientar el tratamiento desde el principio, anticipando complicaciones y ajustando el abordaje de manera individual (2).

OBESIDAD Y ADIPOSIDAD VISCERAL: CUANDO LA GRASA SE CONVIERTE EN UN PROBLEMA

No toda la grasa corporal es igual ni tiene el mismo impacto sobre la salud. La grasa acumulada en el tejido subcutáneo —bajo la piel— tiene un comportamiento relativamente benigno. La grasa **visceral**, la que se deposita alrededor de los órganos internos del abdomen, es la que nos preocupa. Cuando esta grasa abdominal se acumula en exceso, empieza a comportarse de manera alterada: **libera ácidos grasos libres y factores proinflamatorios dañinos** —como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la resistina— que interfieren con la señalización de la insulina en el hígado, el músculo y el páncreas, desencadenando resistencia a la insulina e inflamación crónica de bajo grado (3).

Este proceso, conocido como **lipotoxicidad**, consiste en la acumulación de lípidos en tejidos no diseñados para almacenarlos —hígado, páncreas, músculo, corazón y riñones— dañando progresivamente su función. Y es precisamente aquí donde la »

SUBTIPO	RASGO PRINCIPAL	% APROX.*	COMPLICACIÓN PRIORITARIA	ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA
SIDD Déficit insulina grave	Secreción insulínica muy baja, HbA1c alta	~6–10 %	Retinopatía, neuropatía	Intensificación insulínica precoz
SIRD Resistencia insulina grave	Alta resistencia, obesidad visceral, hígado graso	~15–20 %	Nefropatía, MASLD	iSGLT2, aGLP-1/Dual, pérdida de peso
MOD Obesidad moderada	Obesidad, resistencia moderada, inicio temprano	~20–25 %	Cardiovascular	Cambio estilo de vida, aGLP-1/Dual
MARD Relacionado con la edad	Inicio tardío, metabolismo relativamente conservado	~35–40 %	Variadas (según comorbilidades)	Enfoque individualizado y conservador
SAID Autoinmunidad leve	GAD+ positivo, fenotipo leve	~5–8 %	Retinopatía	Seguimiento estrecho, insulina si progresa

TABLA 1. Subtipos de diabetes del adulto según el modelo de Ahlqvist et al. (adaptación). *Porcentajes aproximados basados en cohortes europeas y asiáticas; pueden variar según la población.



» obesidad visceral adquiere su dimensión cardiovascular más preocupante: la grasa visceral disfuncional no solo altera el metabolismo de la glucosa, sino que eleva de forma independiente el riesgo de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Lo hace a través de múltiples mecanismos: favorece la dislipemia aterogénica (elevación de triglicéridos y reducción del colesterol HDL), promueve la hipertensión arterial, activa el sistema renina-angiotensina y genera un estado de inflamación vascular sostenida que daña la pared de las arterias (3).

En la práctica clínica, la medición del **perímetro abdominal** es una herramienta sencilla, accesible y muy informativa: un perímetro de cintura superior a 88 cm

en mujeres y a 102 cm en hombres indica adiposidad abdominal aumentada y mayor riesgo cardiometabólico. El tratamiento de la DM2 no puede basarse únicamente en el control glucémico: debe abordar de forma integral la reducción de la grasa visceral y la inflamación metabólica asociada.

FÁRMACOS INCRETÍNICOS: AGLP-1 Y DUALES AGLP-1/GIP EN LA DM2 CON OBESIDAD

La combinación de DM2 y obesidad ha encontrado en los **fármacos incretínicos** —concretamente los agonistas del receptor del GLP-1 (aGLP-1) y los agonistas duales GLP-1/GIP— una herramienta terapéutica

de especial relevancia. Estos fármacos actúan imitando la acción de las hormonas intestinales que se liberan tras la ingesta, estimulando la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, reduciendo el apetito y favoreciendo una pérdida de peso clínicamente significativa. A diferencia de otros antidiabéticos, actúan simultáneamente sobre el eje glucémico y el metabólico-ponderal.

Los ensayos clínicos del programa **SUSTAIN** (semaglutida semanal, aGLP-1) demostraron reducciones consistentes de HbA1c de entre 1,5 y 1,8 puntos porcentuales, pérdidas de peso de 3-5 kg y —de manera trascendental— una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (infarto, ictus y muerte cardiovascular) en personas con DM2 de alto »

» riesgo. En el ensayo SUSTAIN-6, la semaglutida redujo en un 26 % el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el grupo control (hazard ratio 0,74) (8).

Los ensayos del programa **SURPASS** (tirzepatida semanal, agonista dual GLP-1/GIP) dieron un paso más allá: la tirzepatida demostró una eficacia glucémica y ponderal superior a la semaglutida en comparación directa (SURPASS-2), con reducciones de HbA1c de hasta 2,3 puntos porcentuales y pérdidas de peso de hasta 9,5 kg (9, 10). El porcentaje de personas que alcanzaron niveles de HbA1c por debajo del 5,7 % —considerados en rango no diabético— llegó al 52 % con la dosis máxima en el estudio SURPASS-1 (9).

Estos resultados refuerzan la importancia del fenotipado metabólico: los subtipos con mayor componente de obesidad visceral y resistencia insulínica (MOD y SIRD) son los que, con mayor probabilidad, se benefician de estos tratamientos. Identificar precozmente a estas personas y orientar el tratamiento hacia fármacos con acción dual glucémica-ponderal es una práctica que ya tiene base científica sólida y que la atención primaria puede implementar.

EL HÍGADO COMO TERMÓMETRO METABÓLICO: ESTEATOSIS HEPÁTICA Y DM2

La **enfermedad por hígado graso metabólico**, conocida internacionalmente como MASLD (EHMet- Esteatosis Hepática Metabólica, en castellano), es la acumulación de grasa en el hígado en ausencia de un consumo significativo de alcohol. Se estima que afecta a casi el 38 % de la población adulta mundial, y su prevalencia es aún mayor entre las personas con DM2, llegando a superar el 60-70 % en algunos estudios. Esto no es casualidad: la resistencia a la insulina generada por la grasa visceral activa en el hígado la producción de nuevo tejido graso (lipogénesis de novo), creando un círculo vicioso que agrava simultáneamente la diabetes y la esteatosis hepática (4).

La EHMet no es una enfermedad aislada del hígado: es la expresión hepática de un trastorno metabólico sistémico que eleva significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica

y determinados tipos de cáncer. Desde el punto de vista clínico, la detección de hígado graso en las personas con DM2 debe formar parte de la evaluación habitual. La ecografía abdominal es una herramienta diagnóstica sencilla, no invasiva y ampliamente disponible que permite identificarlo precozmente (4).

LA ESTEATOSIS PANCREÁTICA: EL PÁNCREAS TAMBIÉN ACUMULA GRASA

Un actor menos conocido pero de relevancia creciente en la fisiopatología de la DM2 es la **esteatosis pancreática**, es decir, la acumulación de grasa dentro del páncreas. Al igual que ocurre en el hígado, el exceso de lípidos en el tejido pancreático ejerce un efecto lipotóxico directo sobre las células beta, las responsables de producir insulina, deteriorando progresivamente su función secretora (3).

Los estudios en personas con sobrepeso u obesidad que desarrollan DM2 han mostrado que la reducción de la grasa pancreática mediante cambios sostenidos en el estilo de vida puede asociarse con una recuperación parcial de la capacidad secretora de insulina, llegando incluso a la remisión de la diabetes en algunos casos. Esto refuerza la idea de que la DM2 no es siempre una enfermedad irreversible, y que identificar este fenotipo de acumulación grasa pancreática puede tener implicaciones terapéuticas concretas.

LA FUNCIÓN RENAL: UN TERMÓMETRO INDISPENSABLE EN EL SEGUIMIENTO

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica en todo el mundo. La afectación renal en las personas con DM2 afecta a más de un tercio de ellas y es una de las complicaciones con mayor impacto en la calidad de vida y en la mortalidad (5). Para detectar el daño renal en sus fases más tempranas, disponemos de dos parámetros fundamentales:

- La **albuminuria**: presencia de albúmina en la orina, señal de daño glomerular precoz. La detección de cantidades incluso pequeñas (microalbuminuria) anticipa »

UNA PERSONA
PUEDE TENER
UN PESO
APARENTEMENTE
NORMAL Y,
SIN EMBARGO,
ACUMULAR
SUFICIENTE
GRASA VISCERAL
COMO PARA
DESARROLLAR
RESISTENCIA
A LA INSULINA,
INFLAMACIÓN
CRÓNICA Y DM2

LOS NUEVOS FÁRMACOS INCRETÍNICOS (AGLP-1 Y DUALES AGLP-1/GIP) REPRESENTAN UN AVANCE TERAPÉUTICO DE PRIMERA MAGNITUD EN PERSONAS CON DM2 ASOCIADA A OBESIDAD, CON BENEFICIOS DEMOSTRADOS SOBRE LA GLUCEMIA, EL PESO CORPORAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

» el deterioro renal años antes de que aparezca en otras pruebas.

- El **filtrado glomerular estimado (FGe)**: refleja la capacidad total de filtración de los riñones y se calcula a partir de la creatinina sérica, la edad y el sexo. Su caída progresiva indica pérdida de función renal.

Estos parámetros guían directamente las decisiones terapéuticas: los iSGLT2 y los aGLP-1 han demostrado protección renal independiente de su efecto sobre la glucosa, y su correcta indicación depende en parte del nivel de FGe (5). Albuminuria y FGe son dos ventanas complementarias hacia el estado real de los riñones y hacia

la progresión de la enfermedad metabólica sistémica.

HACIA UN MODELO INTEGRAL DE EVALUACIÓN: MÁS ALLÁ DE LA HbA1C

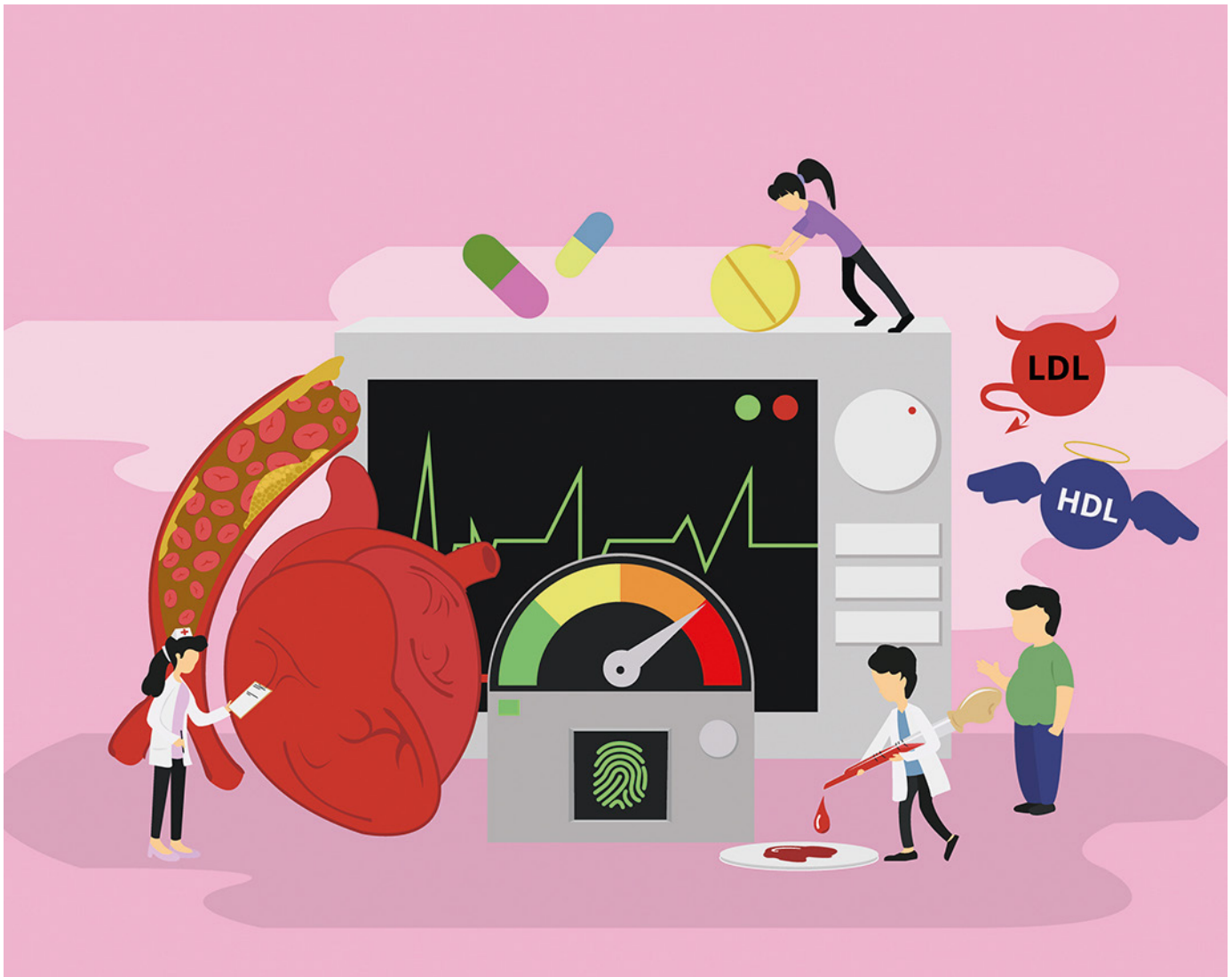
Integrar el fenotipado metabólico en la práctica clínica cotidiana no requiere tecnologías complejas ni recursos extraordinarios. Implica ampliar la mirada y sistematizar la recogida de información que muchos profesionales ya tienen al alcance. Una evaluación completa de la persona con DM2 debería contemplar, junto a la HbA1c: el perímetro abdominal como indicador de adiposidad visceral; la deter-

minación anual de albuminuria y FGe para monitorizar la función renal; la detección de hígado graso mediante ecografía cuando exista sobrepeso o resistencia insulínica marcada; y la valoración del fenotipo clínico individual para orientar la elección del tratamiento farmacológico más adecuado —incluyendo los nuevos fármacos incretínicos cuando el perfil de obesidad e insulinorresistencia lo justifique.

La **personalización terapéutica** no es una aspiración futura: es una necesidad presente que la evidencia científica avala y que los profesionales de atención primaria estamos en condiciones de implementar en beneficio de las personas con diabetes. **D**

CONCLUSIONES

- La DM2 es una enfermedad heterogénea; el fenotipado metabólico permite identificar subtipos clínicos con diferente riesgo de complicaciones y respuesta al tratamiento, posibilitando una atención verdaderamente personalizada.
- La obesidad y la adiposidad visceral se comportan de manera alterada liberando factores proinflamatorios dañinos que generan resistencia a la insulina e incrementan el riesgo cardiovascular. La medición del perímetro abdominal es un indicador clínico esencial.
- La esteatosis hepática y la esteatosis pancreática son manifestaciones de la lipotoxicidad sistémica íntimamente ligadas a la DM2; su detección y tratamiento pueden modificar favorablemente la evolución de la enfermedad e incluso facilitar su remisión.
- Los fármacos incretínicos aGLP-1 y duales (aGLP-1/GIP), avalados por los programas clínicos SUSTAIN y SURPASS, ofrecen beneficios glucémicos, ponderales y cardiovasculares de especial relevancia en personas con DM2 asociada a obesidad e insulinorresistencia.
- La medición periódica de albuminuria y filtrado glomerular estimado es imprescindible para detectar el daño renal precoz, guiar las decisiones terapéuticas y monitorizar la progresión global de la enfermedad metabólica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. Subtypes of type 2 diabetes determined from clinical parameters. *Diabetes*. 2020;69(10):2086-2093. (<https://doi.org/10.2337/dbi20-0001>)
2. Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia*. 2022;65(11):1758-1769. (<https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>)
3. Yazıcı D, Demir SÇ, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:391-430. (https://doi.org/10.1007/978-3-031-63657-8_14)
4. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024;73(4):691-702. (<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330595>)
5. Młynarska E, Buławska D, Czarnik W, et al. Novel insights into diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10222. (<https://doi.org/10.3390/ijms251810222>)
6. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: Look AHEAD trial. *Circulation*. 2020;142(25):2420-2430. (<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050941>)
7. Pereira PR, Carrageta DF, Oliveira PF, et al. Metabolomics as a tool for early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Med Res Rev*. 2022;42(4):1518-1544. (<https://doi.org/10.1002/med.21883>)
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6). *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>)
9. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1). *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01324-6))
10. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2). *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>)

Referencias obtenidas mediante consulta en PubMed (National Library of Medicine, NIH).