

A ver que yo me aclare... ¿Qué diabetes tiene? Utilizando una nueva clasificación de las diabetes

Josep Franch Nadal

Equipo de Atención Primaria Raval Sud. Barcelona

Claudio tiene 69 años y acude a la consulta para realizarse una analítica periódica. Entre sus antecedentes personales destacan:

- Propietario de una pequeña cerería, ha continuado trabajando hasta los 69 años porque la pensión de los autónomos no era suficiente.
- Obesidad desde la adolescencia con períodos en los que ha adelgazado... un poco. Actualmente, el paciente presenta un índice de masa corporal de 34,5 kg/m².
- Fumador social durante un período de 4-5 años. Hace 20 años que no fuma nada. Alcohol: «lo normal».
- Hipertensión arterial diagnosticada hace 10 años en tratamiento con ramipril (10 mg/día) y buen control tensional (134/86 mmHg).
- Infección tuberculosa pulmonar hace seis años, tratada y con buena evolución. Curada en la actualidad.
- Sin antecedentes de intervenciones quirúrgicas.
- Sin historia familiar de diabetes ni neoplasias.
- Generalmente, las analíticas previas son normales (en alguna ocasión, el colesterol total ha sido de 262 mg/dl).

En el análisis rutinario que le practicamos destaca una glucemia basal de 265 mg/dl sin ninguna sintomatología (tal vez un poco más de hambre).

Se plantea una nueva analítica más exhaustiva para comprobar los resultados e intentar clasificar la hiperglucemia con fines diagnósticos y terapéuticos.

A las dos semanas llegan los siguientes datos de interés:

- Glucemia basal: 241 mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada: 10,1 %.
- Colesterol total: 270 mg/dl; HDL: 44 mg/dl; LDL: 134 mg/dl; triglicéridos: 460 mg/dl.
- Anticuerpos antiGAD (decarboxilasa del ácido glutámico) negativos y anticuerpos antiisletos (IA2) negativos; péptido C: 2,8 ng/ml (normal: 0,5-2 ng/ml).

- Filtrado glomerular estimado con CKD-epi: 65 ml/min/1,73 m².
- Cociente albúmina/creatinina: 280 mg/g.

Esta analítica sirve para confirmar el diagnóstico de diabetes (tabla 1).

Tabla 1. Criterios actuales para el diagnóstico de la diabetes mellitus (American Diabetes Association 2018)

- GA \geq 126 mg/dl (7,0 mmol/l). El ayuno se define como ningún aporte calórico durante al menos 8 h*
- GP a las 2 horas \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante un TTOG. El análisis debe efectuarse como lo describe la Organización Mundial de la Salud, con una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disueltos en agua*
- Hemoglobina glucosilada \geq 6,5 % (48 mmol/mol). El análisis se debe realizar en un laboratorio uniformado con el análisis del DCCT*
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o una crisis hiperglucémica, una GP al azar \geq 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

* Si no hay hiperglucemia inequívoca, los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis.

DCCT: Diabetes Control Clinical Trial; GA: glucemia en ayunas;

GP: glucemia posprandial; TGO: test de tolerancia oral a la glucosa.

Ahora tenemos el reto de saber el tipo de diabetes que padece este paciente.

Según las recomendaciones actuales de la American Diabetes Association (ADA), de forma simplificada existen las posibilidades de clasificación señaladas en la tabla 2.

Como novedad, en el año 2017 la ADA subdivide la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en tres estadios evolutivos (tabla 3). Con ello, básicamente, pretende llamar la atención sobre la existencia de los estadios más precoces de la enfermedad, en la que aún no se ha desarrollado la hiperglucemia

Tabla 2. Criterios actuales para la clasificación de la diabetes mellitus (American Diabetes Association 2018)

1. Diabetes mellitus tipo 1 (causada por la destrucción de las células β autoinmunes, que suele provocar una deficiencia absoluta de insulina)
2. Diabetes mellitus tipo 2 (causada por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por células β , con frecuencia superpuesta a una situación basal de resistencia a la insulina)
3. Diabetes mellitus gestacional (diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, que no fue diabetes claramente manifiesta antes de la gestación)
4. Otros tipos específicos de diabetes por otras causas; por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes juvenil de inicio en la madurez), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística) y diabetes inducida por fármacos o productos químicos (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana/sida o después de un trasplante de órganos)

y la clínica típica, pero ya tiene marcadores inmunológicos de DM1.

Y siempre debemos tener en cuenta que el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un diagnóstico de exclusión. Cuando no existen las características de una DM1 o una *latent autoimmune diabetes of the adult* (LADA) o una monogénica o una gestacional o una secundaria a otros procesos, decimos que hay una DM2. Es decir, es un cajón de sastre donde se mezclan cuadros heterogéneos que suelen coincidir en un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina, con un hiperinsulinismo compensador en fases iniciales y que acaba claudicando.

Para clasificar a los pacientes, puede ayudarnos al diagnóstico diferencial la figura 1.

Como parece obvio, las características del paciente (69 años, obesidad, ausencia de autoinmunidad) sugieren claramente una DM2. Y este es el diagnóstico que hubiéramos puesto con muy pocas dudas hasta hace unas semanas.

Hay que comentar que, como precedente, han existido varios intentos previos de cambiar conceptualmente la clasificación de la diabetes, como el de Schwartz et al. (2016), basado en la función de la célula β , pero hasta ahora no han tenido muchos seguidores, probablemente por su complejidad y falta de aplicabilidad clínica.

No obstante, muy recientemente el equipo de la Dra. Ahlqvist ha cuestionado las bases fisiopatológicas de la clasificación con un importante estudio basado en 8980 pacientes de cinco cohortes suecas de adultos con diagnóstico reciente de diabetes. La idea fundamental es ver cómo evolucionan en el tiempo y descubrir si hay variables que permitan agruparlos en *clusters* o subtipos homogéneos que tengan una misma historia evolutiva y pronóstica (tiempo hasta iniciar la medicación, tiempo hasta alcanzar el objetivo de control y riesgo de las complicaciones).

El estudio analizó seis variables clínicas y analíticas que contribuían a establecer los cinco nuevos subtipos de diabetes del adulto.

Las variables que permiten clasificar de forma homogénea a los sujetos son:

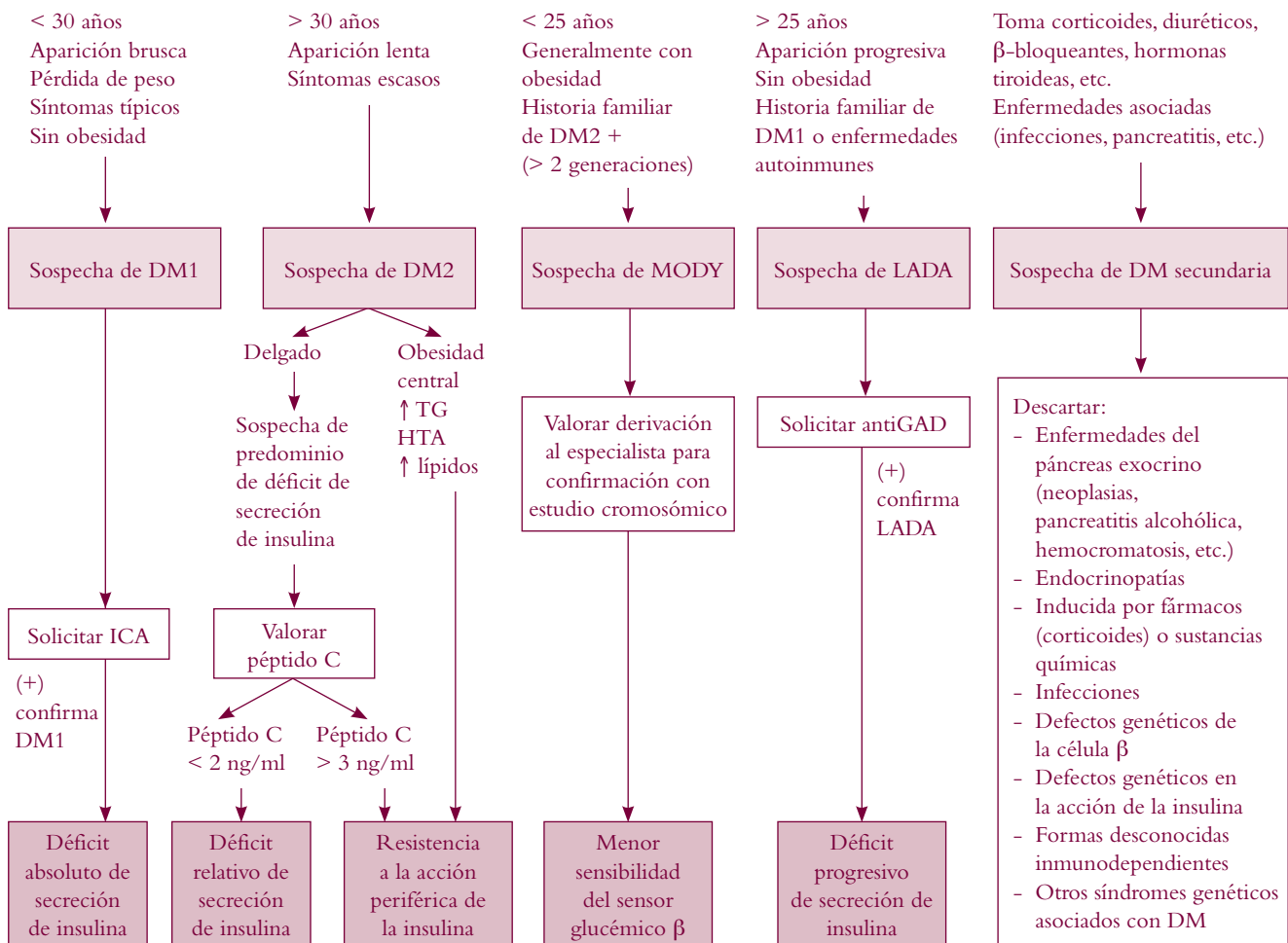
- Edad en el momento del diagnóstico de la diabetes.
- Valor del índice de masa corporal.
- Valor de la hemoglobina glucosilada en el diagnóstico.
- Presencia de anticuerpos antiGAD.
- HOMA2-B: estimación de la función de las células β .
- HOMA2-R: estimación de la resistencia a la insulina.

Tabla 3. Estadios evolutivos de la diabetes mellitus tipo 1

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Estadio	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Normogluceemia • Presintomática 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoinmunidad • Disglucemia • Presintomática 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia de nueva aparición • Sintomática
Criterios diagnósticos	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Sin TAG o GAA 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples autoanticuerpos • Disglucemia: GAA, TAG o ambas • GA: 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) • GP a las 2 h: 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) • HbA_{1c}: 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) o ≥ 10 % de aumento en la HbA_{1c} 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas clínicos • Diabetes según criterios convencionales

GA: glucemia en ayunas; GAA: glucemia alterada en ayunas; GP: glucemia posprandial; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; TAG: tolerancia alterada a la glucosa.

Figura 1. Clasificación de la diabetes según la clínica y alteraciones de la fisiopatología



AntiGAD: anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico. Sugestivos de LADA; DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; ICA: anticuerpos contra islotes pancreáticos. Sugestivos de DM1; LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; MODY: diabetes del adulto que se presenta en la juventud; péptido C: valora la reserva pancreática de insulina; TG: triglicéridos.

Cabe recordar que el HOMA (Homeostatic Model Assessment) se obtiene mediante una fórmula matemática basada en dos variables: la glucemia y la insulinemia. Para una mayor comprensión recomendamos leer el artículo de la Dra. Jiménez (2015).

Estas seis variables establecen cinco tipos homogéneos de pacientes con diabetes (tabla 4):

1. SAID: diabetes con severa autoinmunidad.
2. SIDD: diabetes con severa deficiencia de insulina.
3. SIRD: diabetes con severa resistencia a la insulina.
4. MOD: diabetes relacionada con la obesidad moderada.
5. MARD: diabetes relacionada con la edad.

En la figura 2 podemos ver cómo se hubiera clasificado a los integrantes de las cohortes suecas y cómo se haría con la nueva clasificación.

Por tanto, el paciente, que hasta hace poco hubiera entrado en el cajón de la DM2, ahora probablemente formará parte del *cluster 3* o SIRD. Este grupo ha mostrado una frecuente asociación con la esteatosis hepática y el riesgo de desarrollar nefropatía. Debemos estar atentos.

No sabemos si esta clasificación conseguirá enraizar en la práctica clínica habitual desplazando la clásica de la ADA, pero ofrece elementos de reflexión muy importantes. Probablemente, en un futuro muy próximo dispondremos de aplicaciones informáticas basadas en las variables antes comentadas que permitirán colocar a cada paciente en alguno de los *clusters*.

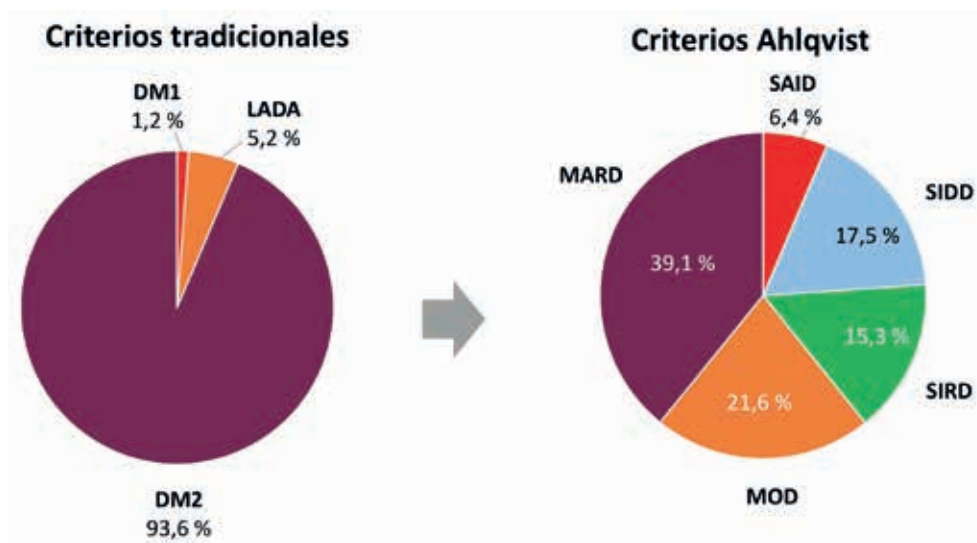
Para los autores esta clasificación ofrece ventajas, puesto que identifica a pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones y aporta información sobre los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que van a permitir adaptar y dirigir

Tabla 4. Nueva clasificación de la diabetes

Cluster 1 o SAID	El 6-15 % de los casos del estudio. Equivale a la diabetes mellitus tipo 1 o a la LADA (que tienen un sustrato fisiopatológico parecido). Jóvenes sanos. Relativamente poco índice de masa corporal. Mal control metabólico. Posibilidad de cetoacidosis en el diagnóstico. Enfermedad autoinmune (antiGAD positivos) que imposibilita la producción de insulina
Cluster 2 o SIDD	El 9-20 % de los casos. Diabetes grave por deficiencia de insulina en jóvenes saludables. Características clínicas parecidas a la SAID, pero sin fallo en el sistema inmunológico (antiGAD negativos). Mayor riesgo de retinopatía
Cluster 3 o SIRD	El 11-17 % de los casos. Diabetes grave caracterizada por obesidad y resistencia a la insulina. Asociación frecuente con la esteatosis hepática. Mayor riesgo de nefropatía
Cluster 4 o MOD	El 18-23 % de los casos. Diabetes moderada relacionada con la obesidad con poca resistencia a la insulina. Pacientes con obesidad que caen enfermos a una edad relativamente joven
Cluster 5 o MARD	El 34-47 % de los casos. Diabetes moderada relacionada con la edad avanzada. La desarrollan pacientes que son de mayor edad que los de los otros grupos. Se correspondería con la senilidad de la célula β. Control metabólico aceptable y menor riesgo de complicaciones

AntiGAD: anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico; LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; MARD: diabetes relacionada con la edad; MOD: diabetes relacionada con la obesidad moderada; SAID: diabetes con severa autoinmunidad; SIDD: diabetes con severa deficiencia de insulina; SIRD: diabetes con severa resistencia a la insulina.

Figura 2. Reclasificación de la diabetes según la clínica y las alteraciones de la fisiopatología



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LADA: *latent autoimmune diabetes of the adult*; MARD: *mild age-related diabetes*; MOD: *mild obesity-related diabetes*; SAID: *severe autoimmune diabetes*; SIDD: *severe insulin-deficient diabetes*; SIRD: *severe insulin-resistant diabetes*.

el tratamiento temprano a los pacientes que se beneficiarían más. Esto representaría un primer paso hacia la medicina de

precisión en la diabetes, que es lo que deseamos todos los profesionales encargados del cuidado de personas con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson 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. [Epub ahead of print.]
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S81-90.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis in diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S11-24.

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13-27.
- Jiménez A. Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria. *Diabetes Práctica* 2015;06: 145-92.
- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016;39: 179-86.