

Seminarios en línea sobre diabetes

Fecha: 22-01-2025

GABRIEL J.MATTA

Utilidad de las nuevas clasificaciones de Diabetes

16:00 Buenos Aires, 16:00 Santiago/La
Paz, 14:00 Lima/Bogotá, 13:00 Ciudad
de México, 20:00 Copenhague

Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland



Gabriel Matta es médico internista, con experiencia en riesgo cardiovascular, tiene una Maestría en Diabetes y Obesidad

El Dr.Matta es miembro de la asociación latinoamericana de Diabetes (ALAD)

Posibles conflictos de interés

- He sido conferencias de Laboratorios: Astrazeneca, Sanofi, Grunenthal, Abbott, Diabetrics, Boehringer
- He participado en Advisory Boards patrocinados por Laboratorios

Contexto de la Diabetes

- Tres de cada cuatro pacientes con diabetes viven en países de bajos o medianos ingresos
- Se espera un aumento hasta 783 millones para el año 2045
- La diabetes causa de muerte : 12,2 % de las personas en el mundo

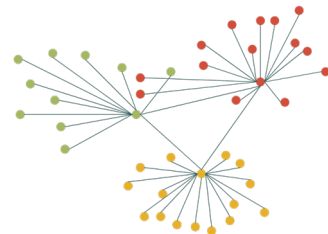
Contexto de la Diabetes

- Países con mayor número de personas que padecen diabetes: China, India y EEUU. LATAM: Brasil (1er), México y Colombia
- La clasificación de la diabetes es un pilar fundamental en el abordaje terapéutico, pronóstico y posibles complicaciones
- La clasificación de ADA y las variables propuestas no son suficientes para subclasificar los fenotipos de la DT2, los pacientes son mal enfocados y mal manejados

Clasificación clásica de Diabetes

Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland



Clasificación clásica de Diabetes

Tipo de diabetes	Contexto fisiológico	Hallazgo clínico
Diabetes tipo 1	Destrucción autoinmune	Déficit de insulina
Diabetes tipo 2	Pérdida progresiva de la secreción (contexto obesidad)	Resistencia a la insulina
Otros tipos de diabetes	Monogénicas y secundarias a enfermedad del páncreas	Diferentes grados de déficit
Drogas/químicos	Secundaria a uso de medicamentos principalmente	Glucocorticoides, antirretrovirales, postrasplante
Diabetes gestacional	Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre	Sin antecedente previo de diabetes

Clasificación clásica de Diabetes: DT2

- Corresponde al 90 % de los casos: identificación tardía, por lo tanto prevenible y con periodos de remisión
- Relación con obesidad, grasa abdominal, síndrome metabólico, diabetes gestacional, ovarios poliquísticos, edad avanzada y algunas etnias
- Pérdida progresiva y no autoinmune de la secreción de insulina asociada a la resistencia a la insulina.

Clasificación clásica de Diabetes: DT2

- Tratamiento con ADO, pérdida de peso, ejercicio o intervención quirúrgica
- Algunos pacientes podrían requerir insulina : permanente o en periodos de agudización por crisis hiperglucémicas
- Tienen una fuerte y variable predisposición genética y antecedentes familiares de primer grado, más que en DT1

Clasificación clásica de Diabetes: DT1 clásica

- Corresponde al 5 % y es la enfermedad crónica más común en la infancia
- Se produce por la destrucción autoinmune de las células pancreáticas que causan la pérdida absoluta de la secreción de la insulina
- Tratamiento con insulina

Clasificación clásica de Diabetes: DT1 - LADA

- La diabetes autoinmune latente del adulto, LADA (en inglés, latent autoimmune diabetes in adults) no tiene categoría independiente
- La ADA propone :todas las formas de diabetes mediadas por la destrucción autoinmune de células beta se incluyen bajo la categoría DT1
- Presentaciones / fenotipos variables con periodos temporales sin necesidad de insulina: capacidad marginal secretora de larga duración, por la destrucción lenta y progresiva de las células β

Clasificación clásica de Diabetes: DT1- LADA

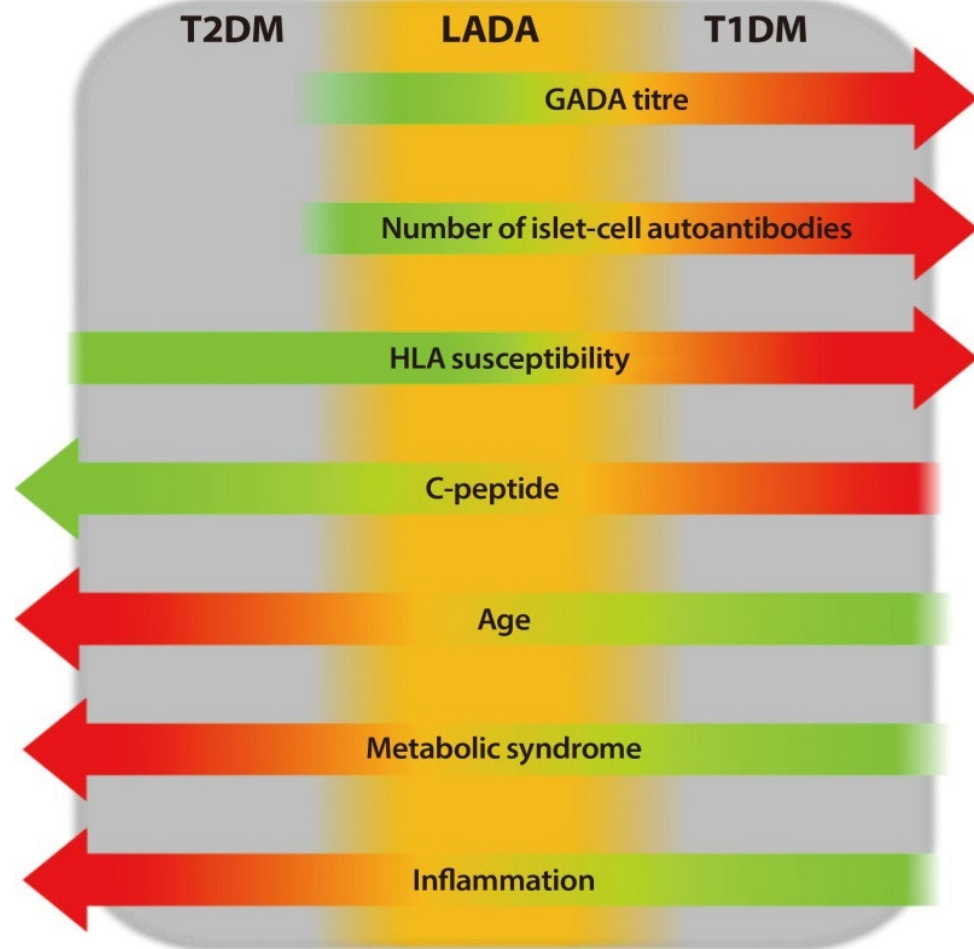
- Los anticuerpos anti-Islole (ICA): GADA (en inglés, glutamic acid decarboxylase antibodies) son los marcadores más sensible en DT1 y LADA
- Tratamiento con ADO y/o insulina dependiendo la reserva de célula β
- Es de utilidad el uso de Péptido C y/o índice HOMA para definir el uso de insulina

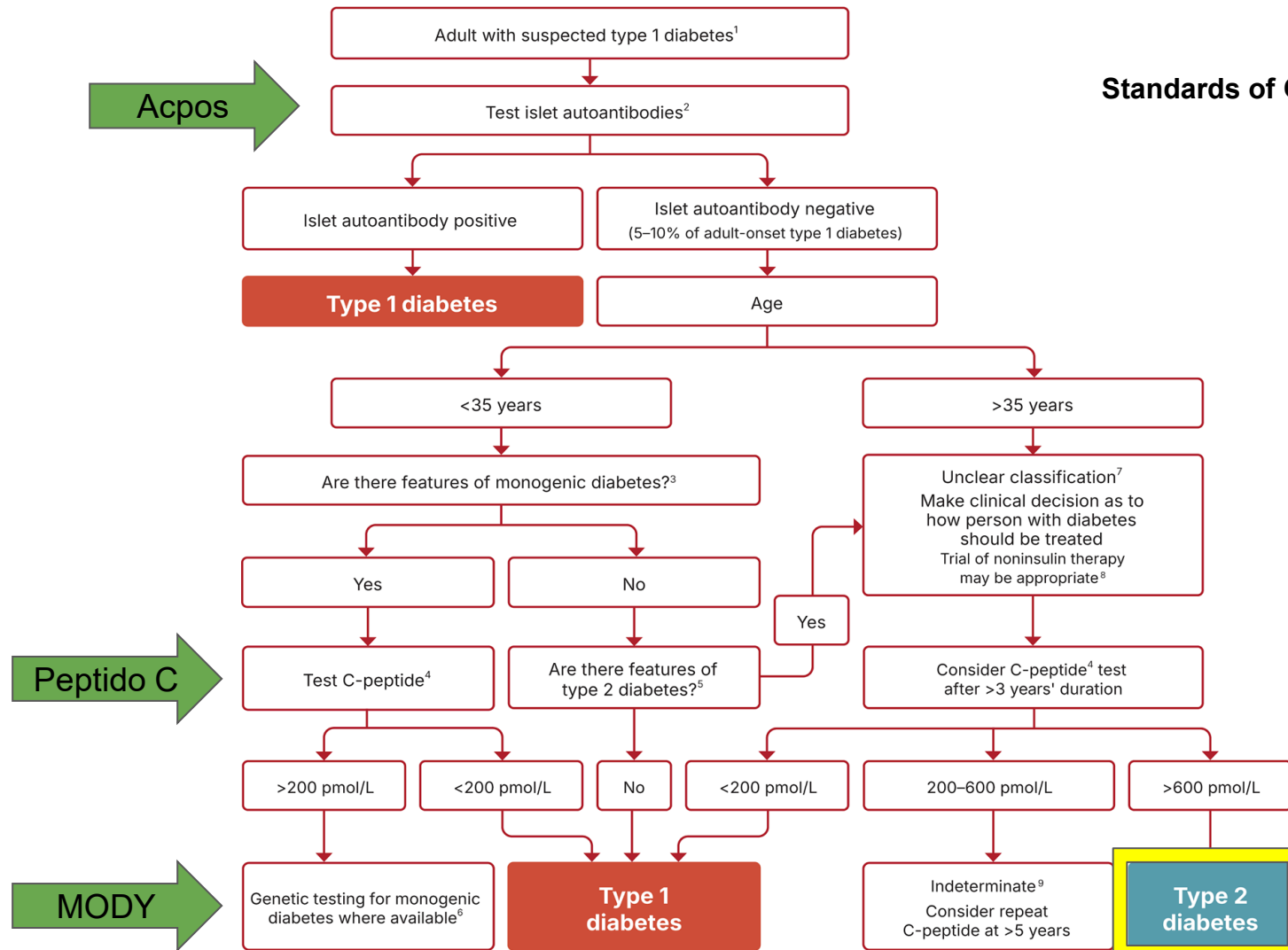
Clasificación clásica de Diabetes: MODY

- Corresponde a 0,4 % de las Diabetes
- MODY, en inglés; maturity onset diabetes of the young
- Se desarrolla por defecto en un solo gen , genera disfunción pancreática y se han propuesto criterios diagnósticos
- 80 % de los pacientes con MODY se han diagnosticado erróneamente como tipo 1 o tipo 2 , permanece subdiagnosticada

Datos orientadores

- Más anticuerpos y más altos los títulos, más destrucción
- Péptido C disminuye con la destrucción progresiva de la Célula β
- DT2 se presenta en el contexto de edad avanzada, síndrome metabólico y proceso inflamatorio





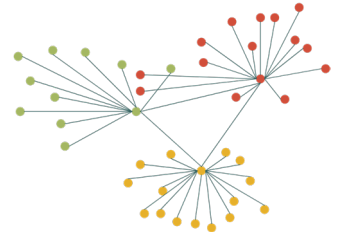
Clasificación clásica de Diabetes

- Dificultades en la práctica clínica :
 - El uso no rutinario de : algoritmos, criterios clínicos, anticuerpos GADA y péptido C (función residual de las células β)
 - Existen dificultades en la identificación oportuna y la discriminación de las diabetes desde su debut
 - La diabetes tipo 2 es una condición heterogénea y tiene fenotipos que podrían beneficiarse de enfoques diferenciales

Nuevas propuestas de Clasificación de Diabetes

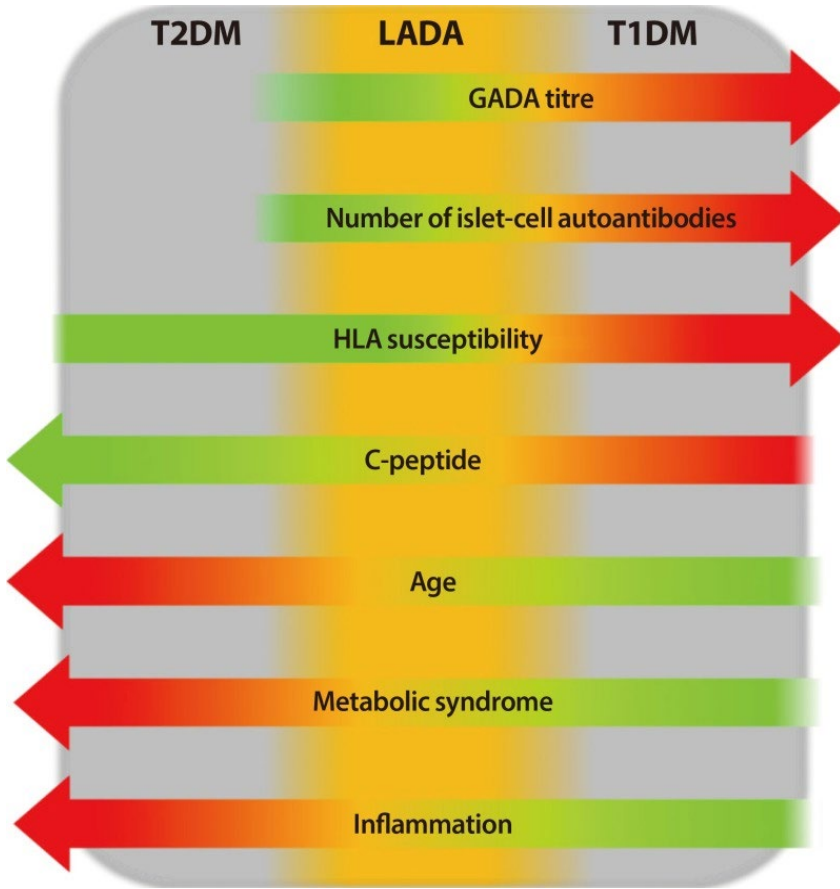
Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland



Clasificaciones de Diabetes

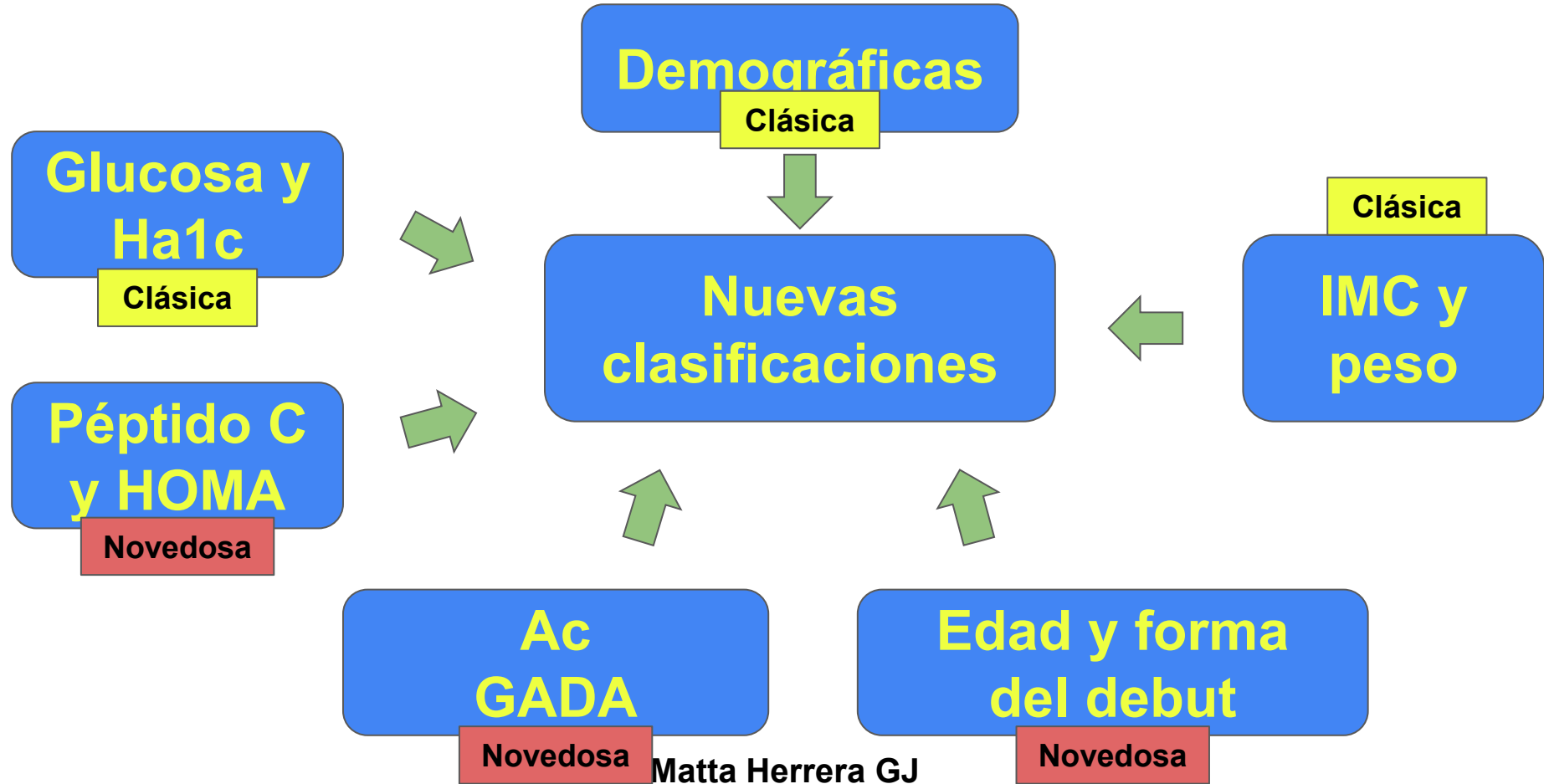
- DT1 debut en niños / jóvenes: crisis de hiperglucemia + IMC normal
- DT2 generalmente > 50 años ; inicio insidioso IMC aumentado
- LADA debut < 50 años: forma intermedia, debut de ambas maneras. IMC Variable



Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Variables

- Demográficas, clínicas y paraclínicas : edad , forma/edad del debut de la enfermedad, IMC, perímetro abdominal , Ha1c, anticuerpos GADA y perfil lipídico
- Función de la célula beta y sensibilidad a la insulina por medio de péptido C e índice HOMA
- Uso de software de aprendizaje y/o inteligencia artificial

Búsqueda de Fenotipos de Diabetes



Nuevas Clasificaciones de Diabetes

Fenotipo	SAID	SIDD	MOD	SIRD	MARD
Definición	Diabetes severa autoinmune	Diabetes Severa con déficit de insulina	Diabetes leve relacionada con Obesidad	Diabetes Severa con Resistencia a la insulina	Diabetes leve relacionada con la edad
Características	Autoinmunidad	Déficit	Obesidad	Obesidad	Edad

Nota: SAID: Severe Autoimmune Diabetes, SIDD: Severe Insulin Deficient Diabetes, MOD: Mild Obesity-Related Diabetes, SIRD: Severe Insulin-Resistant Diabetes, MARD: Mild Age-Related Diabetes.

Matta Herrera GJ

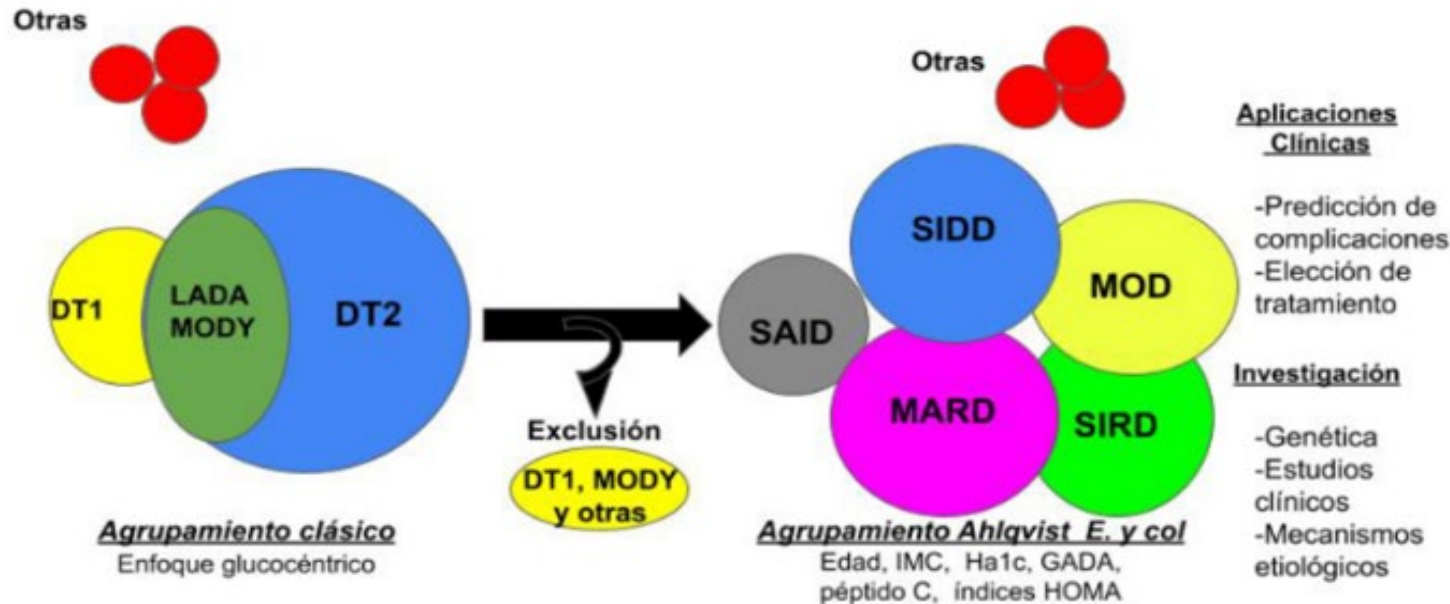
Nuevas Clasificaciones de Diabetes:

Ahlqvist E y cols



- Análisis *cohorte retrospectiva* (Suecia): 9000 diabéticos de un año
- Replicado con otras tres cohortes en Europa: Scania Diabetes Registry, All New Diabetics in Uppsala y Diabetes Registry Vaasa (Finlandia)
- Se agruparon usando seis variables ; incluyendo péptido c, ac GADA (antiglutamato decarboxilasa) e índice HOMA
- Se propusieron cinco subgrupos nuevos estables a cuatro años, en relación con las complicaciones y el tratamiento

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Ahlqvist y cols



Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Ahlqvist y cols

<i>Ahlqvist et al.</i>	<i>SAID</i>	<i>SIDD</i>	<i>MOD</i>	<i>SIRD</i>	<i>MARD</i>
Fenotipo	DT1 y <i>LADA</i>	DT2	Obeso saludable	Obeso no saludable	Adulto
<i>GADA</i>	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Debut	Temprano CAD	Temprano CAD	Temprano	Tardío	Tardío
<i>HOMA</i>	Bajo	Bajo	Intermedio	Muy alto	Bajo
IMC	Bajo	Sobrepeso	Muy alto	Muy alto	Sobrepeso
HA1c	Más alta	Más alta	Cerca metas	Alta	Cerca metas
Tratamiento	Insulina	Insulina	TZD	TZD	SU
Otras complicaciones	Retinopatía y neuropatía	Retinopatía y neuropatía	Bajo riesgo	ERC e hígado graso	Bajo riesgo

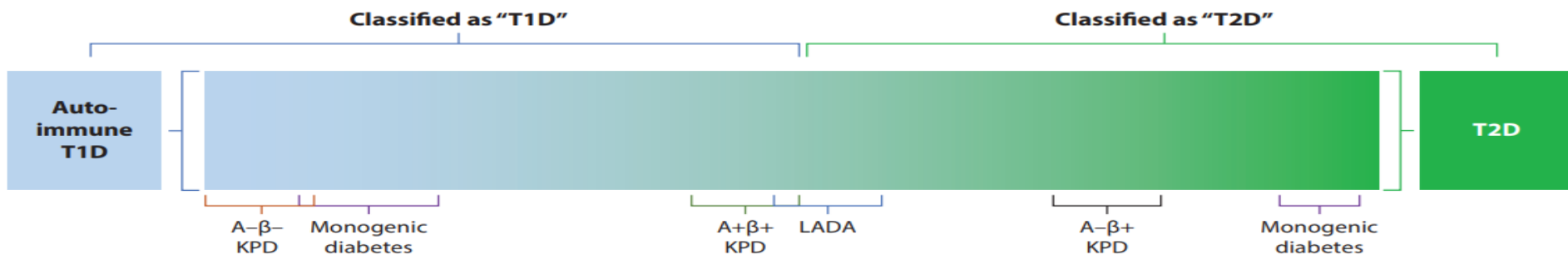
Nota: *SAID*: Severe Autoimmune Diabetes, *SIDD*: Severe Insulin Deficient Diabetes, *MOD*: Mild Obesity-Related Diabetes, *SIRD*: Severe Insulin-Resistant Diabetes, *MARD*: Mild Age-Related Diabetes, *GADA*: anticuerpos de antígeno de glutamato descarboxilasa, CAD: cetoacidosis diabética, *HOMA*: modelo de evaluación de la homeostasis, Ha1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de masa corporal, TZD: tiazolidinedionas, ERC: enfermedad renal crónica, SU: sulfonilureas.

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Ahlqvist y cols

- Apropriada y aplicable en la práctica clínica.
- Uso de variables clínicas y paraclínicas cercanas a la realidad
- Validada en cohortes :Alemania (German Diabetes Study: GDS) , Estados Unidos/China , Indio-asiáticos y México.
- Se han realizado estudios en otras cohortes referentes de diabetes: estudio ORIGIN, DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Balasubramanyam

- Espectro fenotípico con los extremos dados entre : DT1 y DT2
- *Revisión narrativa* que propone la clasificación A β con 4 subgrupos en función de anticuerpos y reserva de células beta con Péptido C



Balasubramanyam A. Defining and classifying
new subgroups of Diabetes. *Annu Rev Med*. 2021;72:63-74

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Balasubramanyam

KPD	Subclasificación	Fenotipo	Clínicas
20 %	A+β- (like DT1)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
10 %	A+β+ (DT1 lenta: LADA)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (+)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina
20 %	A-β-	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
50 %	A-β+ (like DT2)	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina

Nota: KPD: Ketosis-prone diabetes, A: anticuerpos, β: función de la célula beta.

Balasubramanyam A. Defining and classifying new subgroups of Diabetes.

Annu Rev Med. 2021;72:63-74

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Anjara y cols



- Analizaron 19.000 indios-asiáticos con DT2 y < 5 años de evolución
- Criterios : edad de diagnóstico, IMC, perímetro abdominal, HbA1c, perfil lipídico y péptido C en ayunas y con carga
- Se describieron cuatro fenotipos

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Anjara y cols

Subgrupo	<i>IROD</i>	<i>SIDD</i>	<i>CIRDD</i>	<i>MARD</i>
Fenotipo	Obeso	Delgado	Agresivo	Frecuente
Debut	Tardío	Temprano	Temprano	Tardío
<i>HOMA</i>	Muy alto	Bajo	Intermedio	Intermedio
Péptido C (ayunas)	Alto	Bajo	Intermedio	Preservado
IMC	Alto	Bajo	Intermedio	Sobrepeso
HA1c	8,3%	10,7%	9,1%	7,2 %
Alcance meta	Tiempo intermedio	Tiempo largo	Tiempo largo	Tiempo corto
Tratamiento	MTN	Rápida/insulina	Combinado (insulina o ADO)	SU y menos uso de insulina
Otras complicaciones	Nefropatía	Retinopatía o nefropatía	Retinopatía, nefropatía, TG altos o HDL bajo	Bajo riesgo o HDL alto

Nota: IROD: Insulin Resistant Obese Diabetes, SIDD: Severe Insulin Deficient Diabetes, CIRDD: Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes, MARD: Mild Age-Related Diabetes, ADO: antidiabéticos orales, HA1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de masa corporal, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, CAD: cetoacidosis diabética, DT2: diabetes mellitus tipo 2, MTN: metformina, SU: sulfonilureas, TG: triglicéridos, HDL: colesterol de alta densidad.

Anjana RM et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: The INSPIRED Study. *BMJ Open Diab Res Care*. 2020;8(1):e001506.

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Anjara y cols

- Los subgrupos SIDD y MARD fueron similares a los reportados por Ahlqvist et al. y el subgrupo MOD no fue reproducido.
- Los subgrupos IROD y CIRDD fueron novedosos y únicos para la población india-asiática y con alto riesgo de compromiso renal.
- El subgrupo CIRDD se consideró importante por ser un fenotipo agresivo por coexistencia de déficit y resistencia a insulina, difícil control metabólico, menor edad de debut y altos índices HOMA-B y HOMA-IR
- El subgrupo IROD tenía IMC, péptido c, HOMA-B y HOMA-IR altos

Nuevas Clasificaciones de Diabetes:

Tao y cols



- Estudio prospectivo aleatorizado con monitoreo continuo de glucosa 24h
- Identificaron cuatro subgrupos en 900 pacientes con DT2 hospitalizados sin crisis hiperglucémica.
- El subgrupo más frecuente fue el de más bajo nivel de glucosa y con menor fluctuación (LLLFD: Low Level and Low Fluctuation Diabetes), seguido del subgrupo de más alto nivel y fluctuación de glucosa (HLHFD: High Level and High Fluctuation Diabetes).

Nuevas Clasificaciones de Diabetes: Tao y cols

Subgrupo	<i>LLLFD</i>	<i>MLMFD</i>	<i>MLHFD</i>	<i>HLHFD</i>
Nivel de glucosa	Bajo	Moderado bajo	Moderado alto	Alto
Fluctuación de glucosa	Menor	Moderada	Mayor	Mayor
H _{a1c} %	7,2%	8,6%	8,9%	10,2%
Péptido C	Alto	Preservada	Preservada	Bajo
<i>HOMA</i>	Alto	Alto	Alto	Bajo
Insulina	Menos usuarios	Intermedios	Intermedios	Más usuarios
Complicaciones	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

Nota: LLLFD: Low Level and Low Fluctuation Diabetes, MLMFD: Moderate Level and Moderate Fluctuation Diabetes, MLHFD: Moderate Level and High Fluctuation, HLHFD: High Level and High Fluctuation Diabetes, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, H_{a1c}: hemoglobina glicada.

Fuente: elaboración propia.

Tao R, Yu X, Lu J, Shen Y, Lu W, Zhu W, et al. Multinivel clustering approach driven by continuous glucose monitoring data for further classification of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e001869

Nuevas Clasificaciones de Diabetes Wesolo Andersen y cols



- Cohorte de 700 pacientes DT2 de dos años de evolución y uso de metformina
- Características: Edad 62 años, HbA1c de 7,6 %, IMC 30,4 y seguimiento a 36 meses.
- Se agruparon usando 32 variables clínicas y bioquímicas para definir subgrupos con diferentes perfiles de disfunción glucémica, progresión de la enfermedad, biomarcadores y perfiles genéticos
- Se definieron 4 subgrupos , Arquetipos : A, B, C y D

Nuevas Clasificaciones de Diabetes Wesolowska-Andersen y cols

Arquetipo	A	B	C	D
Fenotipo	Delgados con déficit de insulina	Obesos saludables con sensibilidad a la insulina	Obeso con resistencia a la insulina	Severo global
Edad	Avanzada	Intermedia	Intermedia	Jóvenes
IMC	Bajo	Intermedio	Intermedio	Alto
Insulina	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad	Alta resistencia	Alta resistencia
Progresión	Lenta	Intermedia	Intermedia	Rápida
Ha1c	Controlada	Intermedio	Intermedio	Mal controlada
Requerimiento de tratamiento	Menor	Intermedio	Intermedio	Alto
Otras	Colesterol alto	Perfil lipídico favorable	TG altos y lesión hepatocelular	TG altos y lesión hepatocelular

Nota: IMC: índice de masa corporal, Ha1c: hemoglobina glicada.

Wesolowska-Andersen A et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT STUDY. Cell Rep Med. 2022;3(1): 100477

Nuevas Clasificaciones de Diabetes Wesolowska-Andersen y cols

- El subgrupo más grande fue el arquetipo mixto o intermedio, con 63 %, posiblemente relacionado a la heterogeneidad de la DT2
- Fue necesario subdividir con subgrupos secundarios , por ejemplo, arquetipo A como primario o secundario (AB, AC, BA, CA) asoció IMC más progresión lenta
- El arquetipo C se asocio con hiperinsulinemia y baja resistencia a la insulina al asociarse con D , los arquetipos D primarios o secundarios tenían niveles de glucosa o HbA1c más altos, progresión rápida y alto uso de medicamentos, excepto en combinación con A.
- El uso de más variables no necesariamente mejora la subclasificación en grupos homogéneos de DT2, haciendo incluso más complejo el proceso

Nuevas Clasificaciones de Diabetes

Bello-Chavolla y cols



- Cohorte mexicana de 1700 pacientes : DT2 con < 5 años de evolución , se utilizaron datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES).
Exclusión con GADA Negativo
- Uso de software de aprendizaje supervisado para optimizar, usando: Péptido C, HbA1c, años de diagnóstico e IMC.
- Se identificaron cuatro subgrupos: SIDD, SIRD, MOD y MARD. Alto porcentaje de SIDD; mal control metabólico, diferencias socioeconómicas y inoportuno diagnóstico de Diabetes

Nuevas Clasificaciones de Diabetes

Bello-Chavolla y cols

Subgrupo	SIDD	SIRD	MOD	MARD
Fenotipo	41.25 %	10.43%	33.60%	14.72%
Nivel de glucosa	Menos control	Control Intermedio	Control Intermedio	Más control
Complicaciones	Retinopatía y ERC	Hígado graso y ERC	Alto RCV	Bajo RCV

Nota: SIDD Severe Insulin Deficient Diabetes , SIRD Severe Insulin-Resistant Diabetes, MOD Mild Obesity-Related Diabetes , MARD Mild Age-Related Diabetes

Bello-Chavolla OY y cols Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001550

Nuevas Clasificaciones de Diabetes

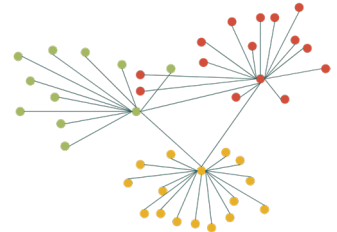
Bello-Chavolla y cols

- Los subgrupos SIDD y SIRD mostraron un mayor riesgo de complicaciones como enfermedad renal y retinopatía.
- La clasificación de subgrupos se asoció con diferentes respuestas al tratamiento y riesgo de complicaciones.
- Después de 3 meses, el subgrupo SIDD mostró tasas más bajas de control glicémico en comparación con otros subgrupos.
- Se evaluaron transiciones entre grupos: SIDD sólo el 10,7% permanecieron estables, mayoría fueron reclasificados a MOD (65,8%) o MARD (19,5%) a los 3 meses

Nuevas variables para la Clasificación de Diabetes

Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland



Nuevas variables: Péptido C

- Permite discriminar la actividad de la célula beta o la resistencia a la insulina; alto vs bajo
- Permite definir el inicio insulina, el alcance oportuno de metas y la disminución de complicaciones
- Se propone como indicador de riesgo cardiovascular y de compromiso renal.

Nuevas variables: índice HOMA

- Índice que permite evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) o la actividad del páncreas (HOMA-BETA)
- Se obtiene multiplicando : Glucemia e insulinemia y dividiéndolo entre una constante, los valores altos denotan resistencia
- Permite identificar la resistencia a la insulina o la actividad de la célula beta.

HOMA como herramienta para la decisión en diabetes.

Valoración de su aplicación en atención primaria. Med Fam Andal. 2021;22(1)

Nuevas variables: Anticuerpos GADA

- Los GADA son el marcador más sensible en DT1 / LADA, sin embargo una alta proporción de pacientes (+) pierden sus anticuerpos en los 6 m posteriores. No están recomendado de rutina, por no estar estandarizados
- No sería útil en poblaciones con baja prevalencia DT1/ LADA y se han documentado resultados (+) ptes sin diabetes y bajo riesgo de desarrollarla

Jones AG et al. Latent autoimmune diabetes of adult (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. Diabetes Care. 2021;44(6):1243-51

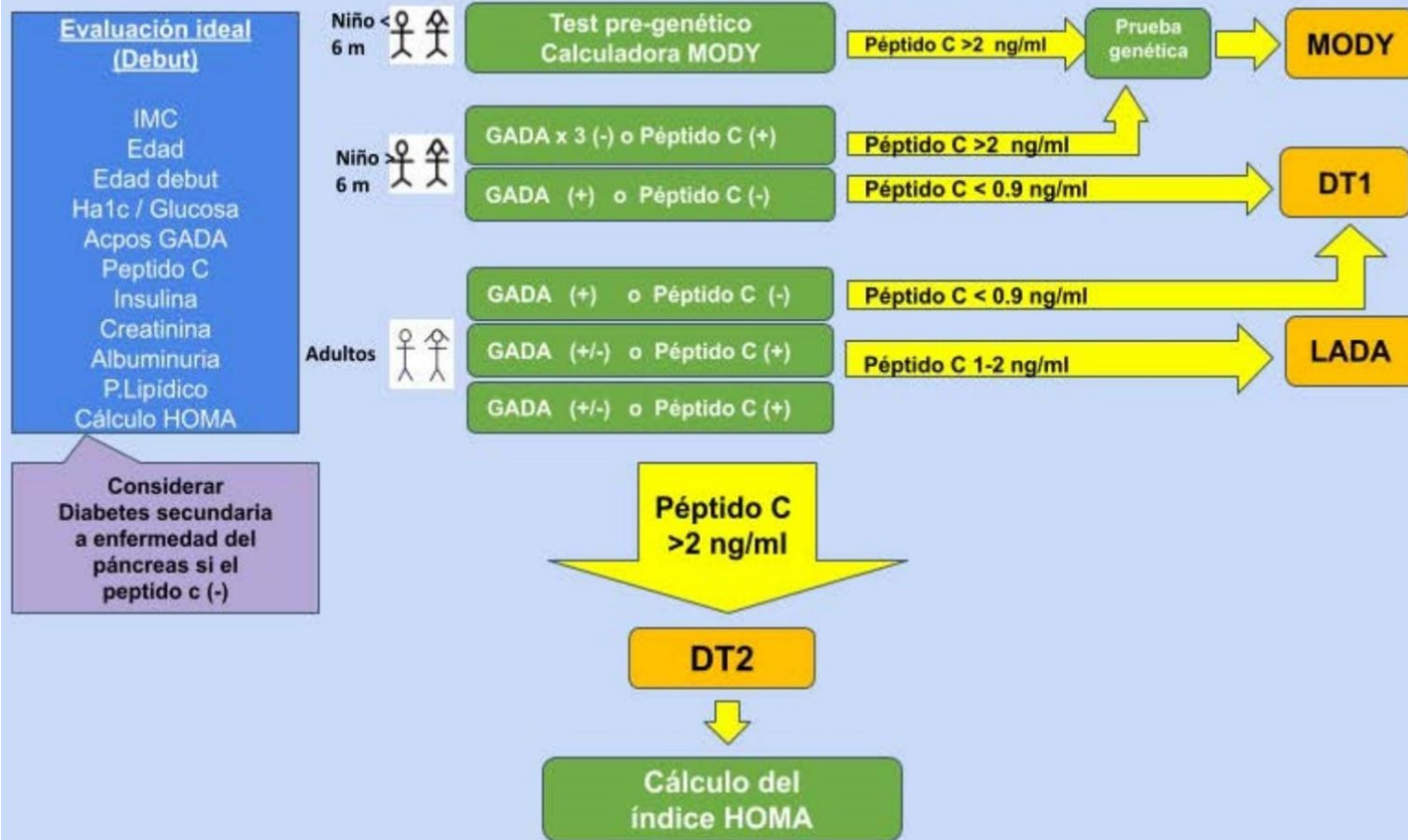
Destacados

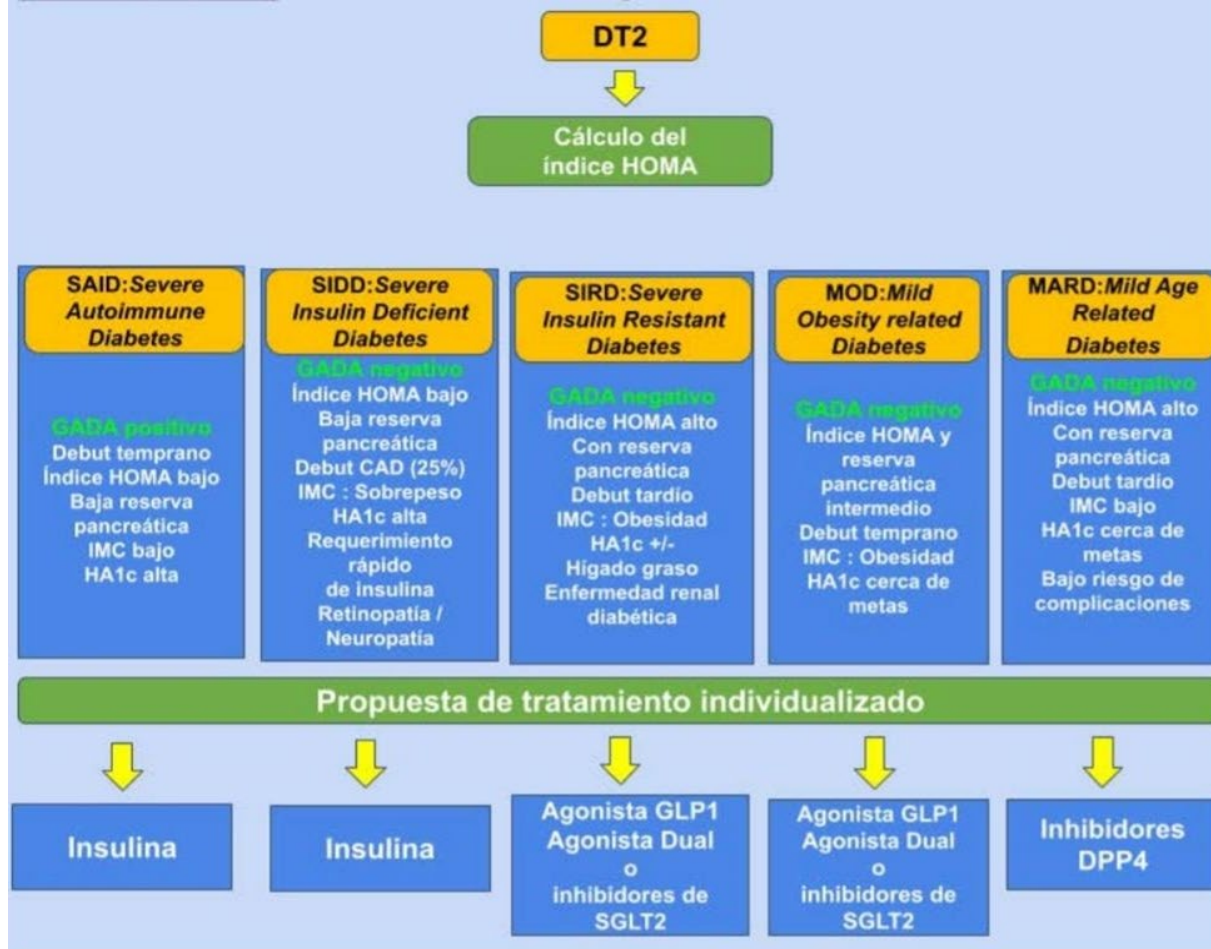
- Hallazgo en común de los subgrupos clasificados como los más agresivos; candidatos a intervenciones tempranas, bien sea con determinadas moléculas o tecnologías
- Hallazgo de subgrupos con menos agresividad en el comportamiento, complicaciones y probablemente necesidades farmacológicas más básicas

Subgrupo de riesgo cardiovascular	
Autores	Fenotipo agresivo
Stidsen <i>et al.</i>	Hipeinsulinemia
Li <i>et al.</i>	Subtipos 2 y 3
Ahlqvist <i>et al.</i>	<i>SIDD</i> y <i>SIRD</i>
Anjana <i>et al.</i>	<i>CIRDD</i>
Tao <i>et al.</i>	<i>HLHFD</i>
Wesolowska-Andersen <i>et al.</i>	Arquetipo D

Nota: *SIDD*: Severe Insulin Deficient Diabetes, *SIRD*: Insulin-Resistant Diabetes, *CIRDD*: Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes, *HLHFD*: High Level and High Fluctuation Diabetes.

PROPUESTA DE ALGORITMO DE CLASIFICACIÓN DE DIABETES





Conclusiones

- El uso de nuevas variables permite identificar nuevos subgrupos, con complicaciones y tratamientos individualizados
- Variables como; péptido c, ac GADA e índice HOMA no recomendados de rutina , tienen variabilidad en la interpretación, son de alto costo y hay desconocimiento en la interpretación
- Una vez sean estandarizados los subgrupos de DT2 , el proceso de clasificación sería más complejo, pero con mayor precisión

Gracias

Steno Diabetes Center
Aarhus

midt
regionmidtjylland

