

Diabetes mellitus tipo 2 con anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico positivo

Gestne Coromoto Aure Fariñez¹ , Fernando Carrera¹ , Zully Andreina Requiz¹ ,
María Mercedes Morante Tinoco¹ .

Resumen

Introducción: El diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de diabetes en el grupo etario que comprende entre los 25 y 45 años es complejo. En la diabetes de tipo 1 y 2, inciden otras variedades aún menos documentadas, en las cuales se solapan la predisposición genética, hallazgos inmunológicos y una secreción inestable de insulina. Partiendo de esta premisa, se discuten dos casos clínicos donde se demuestra la presencia de autoinmunidad contra las células Betas en dos pacientes que desarrollaron Hipoglicemia después del tratamiento farmacológico y ameritaron solo Metformina para mantener su control metabólico. Migrar de la percepción binaria de una entidad que ha demostrado un comportamiento heterogeneo es una tarea que debe empezar a ser priorizada para lograr precisión en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el adulto.

Palabras clave: Diabetes de precisión, anti-GAD, LADA.

Type 2 diabetes mellitus with positive anti-glutamic acid decarboxylase antibodies

Abstract

Introduction: Differential diagnosis between the different types of diabetes in the age group between 25 and 45 years is complex. In type 1 and 2 diabetes, other even less documented varieties occur, in which genetic predisposition, immunological findings and unstable insulin secretion overlap. Starting from this premise, two clinical cases are discussed where the presence of autoimmunity against beta cells is demonstrated in two patients who developed hypoglycemia after pharmacological treatment and required only metformin to maintain their metabolic control. Moving from the binary perception of an entity that has demonstrated syndromic behavior is a task that must begin to be prioritized to achieve precision in the diagnosis and treatment of adult diabetes.

Keywords: Precision diabetes, anti-GAD, LADA.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) como fenómeno inmunogenético ha impulsado en los últimos años múltiples líneas de investigación, con la finalidad de esclarecer los procesos fisiopatológicos involucrados. Al ritmo que se descubren nuevos elementos de este proceso, se generan nuevas preguntas en relación a su diagnóstico y clasificación, sobre todo en pacientes adultos. Sin lugar a dudas, los avances en la investigación impactarán en un futuro cercano el conocimiento de

estos aspectos, generando nuevas modificaciones en la concepción clínica de una entidad nosológica que representa y genera alto impacto en el sistema de salud a nivel mundial.

En el año 2019 se estimó que 463 millones de personas eran diagnosticadas con DM a nivel mundial, una cifra alarmante que representa un problema de salud pública. Sin embargo, es aún más preocupante reconocer que para el año 2045 se estima que este número alcance los 700 millones de personas¹. En

¹Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor Correspondiente: Gestne Aure, e-mail: gestneure@gmail.com

Recibido: 09/07/2022 - Aceptado: 09/10/2024

Venezuela, según Federación Internacional de Diabetes (IDF) 2019 la prevalencia a nivel mundial y ajustada por edad en adultos entre 20 a 79 años fue de 7 % y la proporción de DM sin diagnosticar. En el reporte de la IDF por regiones, Brasil con 15,7 millones, tiene el mayor número de personas con diagnóstico de diabetes y Venezuela ocupa el tercer lugar de la región con 2,3 millones de personas con diagnóstico de diabetes.^{2,3} La IDF también reporta que 1,52 millones de los 8,75 millones de personas que viven en el mundo con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) para el año 2022, tenían menos de 20 años, pero existe una falta de datos disponibles para las poblaciones adultas, lo que representa una brecha evidente en la investigación⁴. En la práctica diaria nos damos cuenta de que se trata de una enfermedad heterogénea. La clasificación de la diabetes monogénica ha permitido categorizar a los pacientes con diabetes del adulto de inicio juvenil, en inglés *maturity onset diabetes of the young* (MODY) y de esta manera poder dirigir la terapia a cada uno de los tipos de esta clase de diabetes, mejorando el pronóstico y disminuyendo las complicaciones⁵.

En ocasiones, el criterio diagnóstico para determinar los tipos de diabetes en el grupo etario que comprende entre los 25 y 45 años es complicado, porque en la DM1 y la diabetes tipo 2 (DM2) existen otras variedades aún menos documentadas, en las cuales se puede solapar la predisposición genética, hallazgos inmunológicos, una secreción inestable de insulina y características del síndrome metabólico como la obesidad⁶. En el contexto de presentación de la DM1 y en la evolución de la misma, se ha observado que el polimorfismo rs9939609 del gen FTO está asociado con un mayor índice de masa corporal (IMC), por lo que estos pacientes podrían confundirse con pacientes diagnosticados como DM2⁷. En 1994, Zimmet describió una serie de pacientes afectados por diabetes de inicio en la edad adulta (>30 años de edad), quienes en su mayoría requerían de insulina para su control. Estos pacientes mostraban unas características fenotípicas comunes y al igual que en la DM1, mayor concentración de autoanticuerpos contra estructuras propias de la célula beta pancreática, de manera más específica, anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico (GADA), a este tipo de diabetes, también se le ha denominado diabetes mellitus tipo 1 de lenta progresión o diabetes autoinmune del adulto (LADA)⁸.

La enzima glutamato descarboxilasa (GAD) posee 2 formas isoméricas, de 65 y 67 Kilodalton. Los

anticuerpos anti-GAD65 se asocian a diabetes mellitus tipo 1, y los anti-GAD67 se asocian a alteraciones neurológicas⁹.

En adultos con diabetes de probable etiología autoinmune, continúa el debate si se denomina LADA o simplemente DM1, ya que las investigaciones apuntan a que son pacientes con DM1, un tipo de diabetes que aunque es más frecuente en niños también se presenta en la adultez, se asocia con autoanticuerpos contra islotes positivos, la presentación es no cetósica y requerirán insulina como tratamiento¹⁰. Enmarcar al paciente con el diagnóstico de LADA implica que existe una destrucción lenta de las células beta mediada por autoinmunidad, esto puede ocurrir en adultos que tengan secreción marginal de insulina pero que probablemente tengan una DM1, por lo que se propone que el término LADA solo se utilice en la práctica clínica para concientizar que el tratamiento de estos pacientes debe incluir el uso temprano de insulina. Existe evidencia que demuestra, que la aplicación de solo una prueba de autoanticuerpos, probablemente imperfecta desde el punto de vista metodológico de laboratorio se utilizada para clasificar a algunos pacientes con diagnóstico de LADA y puede terminar en una clasificación errónea de DM2. Es por eso que se puede mejorar el diagnóstico utilizando pruebas de mayor especificidad, pruebas confirmatorias para otros autoanticuerpos y restringir las pruebas de laboratorio a aquellos pacientes con características clínicas sugestivas de diabetes autoinmune¹¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019 propone una nueva categoría dentro de la clasificación de la diabetes, separa de la DM1 y DM2 y denomina "Formas Híbridas de Diabetes" a un tipo de enfermedad que está presente en pacientes adultos, que tiene un componente inmunológico y es de evolución lenta, también incluye a otros pacientes diagnosticados como DM2, pero que tienen propensión a cetosis¹².

Ahlqvist y colaboradores utilizaron variables como edad, HbA1c, modelo de evaluación de la homeostasis para resistencia a la insulina (HOMAIR), modelo de evaluación de la homeostasis que evalúa la función de las células Beta 2 (HOMA2B) y anticuerpos GAD 65 al momento del diagnóstico de diabetes en pacientes adultos, identificando 5 grupos de pacientes: diabetes con déficit severo de insulina (SIDD), diabetes con

severa resistencia a la insulina (SIRD), diabetes leve relacionada con la obesidad (MOD) y diabetes leve relacionada con la edad (MARD) y un quinto grupo de pacientes que presentaban anticuerpos GAD 65 positivos lo denominaron diabetes autoinmune severa (SAID)¹³.

A continuación presentamos dos pacientes jóvenes con diabetes y con características de autoinmunidad. El objetivo de conocer estos casos implica discutir sobre la heterogeneidad clínica, genética e inmunológica de la diabetes con anti GAD positivo.

Caso Clínico N°1

Se trata de paciente de sexo femenino de 34 años de edad con antecedentes de asma en la infancia, quien refiere inicio de enfermedad 8 meses previo a la consulta en nuestro centro cuando presentó ganancia de peso, aproximadamente 19 kg (durante el período de 1 año en el que fue trasladada por trabajo de Venezuela a Brasil), concomitante apareció polidipsia, polifagia, poliuria y coloración oscura en cuello (*acantosis nigricans*), motivo por el cual acude a médico. En la primera consulta en Brasil solicitan exámenes de laboratorio en los que observan valores de glucemia y de Triglicéridos altos, por lo que diagnostican diabetes e hipertrigliceridemia. Por la edad de la paciente indican medir anti GAD, que se encontraban positivos (en

2,8 nU/ml) y autoanticuerpos contra la tirosínfosfatasa IA2 (antes llamada ICA-512) que estaban menores de 6 U/ml (negativos), en ese momento le indican modificaciones en el estilo de vida y Metformina 500 mg orden día, logra control metabólico, reducción de peso y se mantiene estable por 6 meses. Posteriormente al llegar a Venezuela y habiendo retirado el tratamiento con Metformina presenta nuevamente ganancia de peso de aproximadamente 10kg (para el momento de su primera consulta el IMC era de 22,8 kg/m²), preocupada por este aumento acude a la consulta de nuestra institución donde después de evaluación clínica con un examen físico normal se indican estudios de laboratorio en los que nuevamente se observa anticuerpos anti GAD positivos (101 UI/ml), glucemia en ayuna en 86 mg/dl y a las dos horas posterior a carga de 75 gramos de glucosa, la glucemia subió a 260 mg/dl, también se pidieron valores basales de insulina reportados en 5,1 uU/ml y autoanticuerpos contra la tirosínfosfatasa IA2, que estaban negativos. Se mide péptido C basal que estaba normal y el péptido C después de la carga de glucosada sube a más del doble del valor basal (todos los resultados de laboratorios traídos por la paciente están en la Tabla 1). La paciente es evaluada por Servicio de Nutrición, por el educador en diabetes y se ajusta el tratamiento con Metformina a 500 mg dos veces al día (dosis tolerada por la paciente), logra tener después de cambios en el estilo de vida, tratamiento nutricional y farmacológico, un IMC de 20 Kg/m². Después de 2 meses del inicio del tratamiento, presenta episodios de hipoglucemia sintomática, una de las medidas de glucemia capilar fue de 57 mg/dl,

Tabla 1: Paciente número 1

	Primera consulta	Segunda consulta	Tercera consulta	Cuarta consulta	Quinta consulta
Gluc bas	72 mg/dl	87 mg/dl	86 mg/dl	78 mg/dl	85 mg/dl
Gluc pc		235 mg/dl	260 mg/dl		
HbA1c	4,6 %			4,6 %	5,7 %
Ins bas	4 uUI/ml	6,1 uUI/ml	5,1 uUI/ml	< 5 JDF Units	
Ac anti ICA 512 (islotos)	>1 u/ml				
IAA			2,2 UI/ml		
Ac Anti GAD	2,8 U/ml		101 UI/ml		
Péptido C			1,03 ng/ml		1,06 ng/ml
Pep C Pp (des)			8,48 ng/ml		

por lo que se disminuye la dosis de Metformina a 500 mg una vez al día, logrando una estabilidad clínica y metabólica. Durante la evolución se mantiene con HbA1c igual o menor de 5,7%.

Caso Clínico N°2

Se trata de paciente de sexo masculino de 34 años de edad sin antecedentes médicos patológicos, quien refiere inicio de enfermedad actual a los 32 años de edad cuando posterior a infección de piel y partes blandas en región genital (Balanitis), presenta hiperglucemia con valores mayores a 200 mg/dl asociados a síntomas de cefalea, poliuria, polidipsia y pérdida de peso no cuantificada, motivo por el cual acude a consulta médica, donde diagnostican diabetes e indican tratamiento con Metformina y Glibenclamida. El paciente continúa con los síntomas, y acude a nuestro centro. Refiere antecedentes familiares de diabetes, su madre tiene DM2. En el examen físico se observa un IMC de 25,6 kg/m² y aumento de tamaño de la glándula tiroidea, tamaño 2N. Ante estos hallazgos,

Tabla 2: Paciente número 2

Estudios complementarios	
Glucemia basal	178 mg/dL
Colesterol	128 mg/dL
Triglicéridos	101 mg/dL
Globulinas	3,8 mg/dL
HbA1C	5,9 %
Insulina basal	3,3 uUI/mL
Anti insulina	2,5 UI/mL
Anti - GAD	49 UI/mL
TSH	1,5900 uUI/mL
T4 libre	0,950 ug/dL
Anticuerpos antitiroideos	Negativos

se solicitan exámenes de laboratorio en los que se observa glucemia basal en 178 mg/dl, anticuerpos anti GAD positivos en 49 UL/ml (resultados de laboratorio en la tabla 2) y ultrasonido tiroideo, que reporta heterogeneidad estructural con cambios sugestivos de autoinmunidad a pesar de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) y anticuerpos anti Tiroglobulina (anti-TG) negativos. Se establece el diagnóstico de LADA por los anti-GAD positivos, se solicita evaluación por servicio de nutrición, educación en diabetes, y se indica tratamiento con insulina Detemir y Aspart. Comienza a presentar episodios de hipoglucemia, se omite la insulina Aspart continuando con Detemir, sin embargo, por persistencia de hipoglucemias, se omite tratamiento con insulina y se mantiene en Metformina 1000 mg dos veces al día, alcanzando control metabólico.

Discusión

Históricamente, la diabetes mellitus se ha clasificado en dos grandes tipos clínicos: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 quedando el nombre de otros tipo de diabetes para un grupo de pacientes donde está la diabetes tipo MODY, la diabetes gestacional y otros tipos. La destrucción progresiva de la masa de células β del páncreas causada por la autoinmunidad de los islotes se consideró la principal etiología de la DM1, mientras que la DM2 tendía a ser causada por resistencia a la insulina y la autoinmunidad de los islotes no parecía estar involucrada en este progreso.

Cuando un paciente es diagnosticado con DM y se sospecha de autoinmunidad por la presencia de autoanticuerpos específicos contra los islotes, existe una alta probabilidad de estar en presencia de una DM1, que generalmente aparece en niños y que cuando se presenta en adultos había sido denominada LADA, definida por los criterios de edad mayor de 35 años, presencia de autoanticuerpos GAD y la necesidad de administración de insulina los primeros 6 a 12 meses de realizar el diagnóstico¹⁴.

Ahora bien la prevalencia de anti GAD también varía con la edad, el grupo étnico, factores predisponentes, desencadenantes y el tipo de ensayo de laboratorio, por lo que algunos pacientes podrían en un principio

ser catalogados como tipo 2 o lo contrario ser catalogados como tipo 1 siendo tipo 2, ya que en estos la presencia de autoanticuerpos puede oscilar entre 5 % a 10%, al igual que pueden estar presentes en un porcentaje muy bajo en pacientes con *maturity onset diabetes of the young* (MODY). Cuando la Diabetes tipo 1 se presenta en adultos debemos tener en cuenta que la autoinmunidad es continua en la mayoría de la personas sobre todo en la denominada LADA, pero que en realidad es una DM1. En muchos casos la secreción endógena de insulina puede permanecer durante muchos años después del diagnóstico, sobre todo en pacientes con DM1 mayores de 5 años de edad, esto sugiere que algunas células pueden estar protegidas del ataque autoinmune que es continuo, pudiendo esto confundir el diagnóstico de DM1 y DM2 incluso como una entidad mixta denominada como una forma híbrida de la diabetes por la OMS^{14,15}.

Por otro lado la definición LADA identifica a un grupo de pacientes con características clínicas y genéticas intermedias entre la DM1 y la DM 2 típicas, pero esto no queda claro si: a) es una diabetes autoinmune pero con un fenotipo más leve en edades de inicio más avanzada, que inicialmente parece similar a la diabetes tipo 2 pero que luego requiere insulina, b) una enfermedad que puede englobarse como un síndrome, donde la fisiopatología de la diabetes tipo 1 y tipo 2 están presentes en cada paciente o c) un grupo heterogéneo resultante de dificultades en la clasificación¹⁶.

En busca de una medicina de precisión, la diabetes en el adulto ha sido clasificada por medio de un análisis de clúster en 5 fenotipos. El clúster denominado Diabetes autoinmune severa (SAID), el clúster 1, incluía pacientes que se caracterizaban por aparición de enfermedad temprana, un IMC relativamente bajo, un control deficiente con insulina y presencia de GADA, ambos pacientes pueden incluirse en este grupo¹³.

En el grupo denominado SAID es válida la afirmación de que estos grupos no están agrupados por su etiología y se pueden superponer con pacientes con DM1. Este grupo depende de las variables que se utilizan para clasificar la diabetes del adulto y es necesario considerar que existe una manera individual de respuesta inmunológica, así como también es necesario realizar pruebas genéticas que permitan determinar que la diabetes que forma parte del clúster de Diabetes autoinmune grave o severa está fuertemente asociada con variantes en el

locus HLA (el inglés "*human leukocyte antigens*"), como ocurre en la DM1. Los pacientes clasificados con déficit severo de insulina no autoinmune (SIDD) mostraron estar asociados con una variante en el gen TCF7L2 que está más en relación con la DM2. Para concluir este punto Dennis y colaboradores plantean que los modelos propuestos en los análisis de clúster están contruidos para predecir con precisión resultados clínicos y no conducen a determinar un conocimiento fisiopatológico¹⁷.

Otro problema que tenemos que enfrentar al determinar el diagnóstico del tipo diabetes es la dificultad de confirmar con seguridad que la presencia de autoanticuerpos contra los islotes expresa autoinmunidad de la diabetes y esto debe estar determinado por una prueba de laboratorio que utilice un ensayo de alta especificidad para determinar sujetos con resultados positivos en una población de baja prevalencia¹⁶.

Las formas de la enfermedad en las que están presentes los autoanticuerpos específicos de islotes se clasifican como Diabetes Autoinmune. Los autoanticuerpos de los islotes que reconocen la insulina (IAA), la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), la proteína fosfatasa similar a IA-2 (IA-2A), el transportador de zinc 8 (ZnT8A) y el antígeno citoplasmático de las células de los islotes (ICA) son predictores de riesgo y de progresión de la DM1 y se usan para definir autoinmunidad en la diabetes¹⁶.

En algunos casos el término "falso positivo biológico" se utiliza para describir autoanticuerpos de islotes detectables que no están asociados con enfermedad autoinmune, no puede considerarse un error de la prueba y es reconocido que los anticuerpos para muchas enfermedades autoinmunes pueden estar presentes en personas sanas que no tienen una patología asociada o en la mayoría de los casos no desarrollan la enfermedad. En el caso de personas que no tienen diabetes de etiología autoinmune y en los que tienen anticuerpos positivos esta positividad dependerá tanto de las características del ensayo como del umbral para definir positividad, por ejemplo, se esperaría que el ensayo arroje una especificidad del 95% en sujetos de control similar siendo positivo en el 5% de la población, incluidos aquellos con diabetes no autoinmune (tipo 2 o monogénica). En los casos de que los anticuerpos estén positivos en pacientes

sin enfermedad, se han denominado autoanticuerpos de islotes “falsos positivos biológicos” o “irrelevantes para la diabetes”, y estudios previos han demostrado que estos anticuerpos pueden tener una especificidad de epítipo diferente¹⁸. El término “falso positivo biológico” se utiliza para describir autoanticuerpos de islotes detectables no asociados con enfermedades autoinmunes y por lo general no implica un error de prueba; reconoce ampliamente que los anticuerpos para muchas enfermedades autoinmunes pueden estar presentes en personas sanas que no tienen una patología asociada o que, en la mayoría de los casos, con el tiempo desarrollan la enfermedad. Como vemos en los pacientes presentados los pacientes tenían una enfermedad inmunológica asociada, la paciente del caso número 1 presentaba asma y en el caso número 2 aunque los anticuerpos antitiroideos estaban negativos las características de la glándula tiroidea mostraban cambios estructurales compatibles con enfermedad autoinmune tiroidea.

Los ensayos más recientes para determinar anti GAD utilizados por los laboratorios que participaron en el Programa de Estandarización de Autoanticuerpos de Diabetes de 2010 tenían una sensibilidad del 94%, con una especificidad que oscilaba entre el 68% y el 100%¹⁹. Esto significa que en una población sin diabetes autoinmune, como aquellos con diabetes tipo 2 verdadera, utilizando un ensayo con especificidad promedio para ese ejercicio, una mediana del 6% sería positiva para el anticuerpo de los islotes GAD, pero este número variará del 32% a <1% dependiendo del ensayo y el umbral utilizado. En estos casos, por lo tanto, la prevalencia de LADA será alta y las características serán menos clásicas para la diabetes tipo 1 en comparación con estudios que utilizan ensayos de alta especificidad. Existe una marcada mejora en el rendimiento del ensayo en los últimos años, con una especificidad media que ahora es de 98,9 % para los laboratorios participantes en el ejercicio del programa de estandarización de autoanticuerpos de islotes de 2018; sin embargo, persiste la variación en el rendimiento¹⁹.

Las implicaciones de un autoanticuerpo de islote positivos serán muy diferentes en poblaciones con prevalencia alta y baja de diabetes autoinmune. La prevalencia de diabetes autoinmune en la población analizada con un autoanticuerpo de islote alterará notablemente las implicaciones de un resultado positivo, incluso cuando se utilice un ensayo de alta especificidad. El valor predictivo positivo (VPP) (la

proporción [%] de quienes tienen la enfermedad cuando la prueba es positiva) de una prueba bioquímica puede ser dramáticamente diferente dependiendo de la prevalencia de fondo de la enfermedad que se pretende detectar. En casos donde la prevalencia de la enfermedad es baja, el VPP de una prueba será menor. Esto apoya la idea de que aquellos que dan positivo para GADA en una población con baja prevalencia de diabetes tipo 1 serán una mezcla de verdaderos positivos (DM1) y falsos positivos (DM2). Esto está en un marcado contraste con las poblaciones con una alta probabilidad previa de diabetes tipo 1, como niños y adolescentes que presentan diabetes, donde los falsos positivos serán bajos¹⁵.

Los niveles de GADA detectable no confirman la presencia de enfermedad, unos GADA detectables en personas con diabetes aisladamente se asocian a un bajo riesgo de desarrollar enfermedad autoinmune y los títulos bajos de un solo anticuerpo se observa en pacientes con características clínicas, bioquímicas y genéticas más similares a la DM2 en contraste con títulos más altos observados en pacientes con DM1. Muchos pacientes con títulos bajos a menudo se vuelven negativos con el tiempo; ahora bien, los pacientes con dos anticuerpos positivos pertenecen a un grupo de pacientes que tiene requerimientos más rápido de insulina con características clínicas y genéticas de la DM1 de la juventud¹⁶.

La diabetes autoinmune se desarrolla durante un período que puede ser de varios meses o de años antes de comenzar los síntomas, en estos casos, los pacientes pueden tener períodos presintomáticos y normoglucémicos, en los que ocurren cambios inmunitarios detectables como la generación de autoanticuerpos anti islotes y linfocitos T autorreactivos, estos cambios ocurren en individuos que tienen predisposición genética, lo que interactúa con factores ambientales, pero la contribución específica de esta interacción se desconoce. Estos pacientes comienzan a presentar disglucemia y DM1 manifiesta cuando la secreción de insulina es insuficiente para mantener el metabolismo de la glucosa²⁰, es por eso que, inicialmente, son catalogados y tratados como pacientes con DM2 como ocurre en nuestro paciente del caso número 2.

Recientemente un estudio que utiliza una escala de riesgo genético en pacientes con DM1 de una cohorte

de Biobanco del Reino Unido, demostró que la DM1 se presenta con la misma incidencia a lo largo de la vida y respalda la necesidad de considerar que este tipo de Diabetes es una causa de enfermedad autoinmune a cualquier edad²¹.

También es posible que un paciente tenga menos variantes genéticas para DM1 y más variantes genéticas que predisponen para DM2, lo que apoyaría la hipótesis de que la diabetes es heterogénea y se puede agrupar en un Síndrome²².

En cuanto las características metabólicas como el IMC, los lípidos y la sensibilidad a la insulina, aquellos pacientes con una diabetes autoinmune en la edad adulta generalmente presentan mejor perfil metabólico que su contraparte con DM2. En pacientes con GADA positivo, las alteraciones metabólicas tienden a ser significativamente menores cuando los títulos de estos anticuerpos suelen ser más altos en comparación con pacientes con títulos más bajos en los que predominan las características de síndrome metabólico, independientemente si son DM1 o LADA. Los pacientes con LADA pueden presentar algún grado de resistencia a la insulina comparado con controles sanos, pero esta pérdida de sensibilidad a la insulina por lo general es menor que los pacientes con DM2 y depende del IMC²².

Durante los últimos años se ha analizado el genoma humano en busca de variantes de la secuencia de ADN asociada a rasgos de enfermedades, se han encontrado 400 señales genéticas asociadas a DM2 y más de 50 que influyen en la DM1, excluyendo la región HLA109, que tiene un efecto importante en la DM1. Las variantes asociadas con DM1 y la DM2 tienen solo efectos modestos en el riesgo de enfermedad, pero en el contexto de la patogénesis de la DM1 podrían afectar la velocidad de pérdida funcional de células β tras la aparición de autoanticuerpos. El mecanismo que actúa sobre el daño de las células es diferente según el tipo de diabetes, mientras que en la DM1 se describe un daño mediado por inmunidad en la DM2 participa una alteración metabólica. En los últimos años las investigaciones están en la búsqueda de genes para caracterizar a la diabetes, que puedan estar en relación con la falla de células β y que se puedan vincular a una susceptibilidad genética para DM1. Se ha observado que las variantes genéticas de DM1 podrían actuar a nivel de las células β , pero solo

se manifiestan tras la perturbación de estas células ante algún estímulo, mientras tanto, las variantes de la DM2 están enriquecidas en elementos reguladores activos de los islotes pancreáticos en condiciones basales. Estas variantes pueden detectarse como loci de expresión determinantes de rasgos cuantitativos (eQTL) sin la necesidad de la exposición de los islotes a perturbaciones relevantes para la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que un subconjunto de variantes funcionales de la DM1 podría interferir con las respuestas reguladoras a los estímulos de estrés externo; este efecto es menor en el caso de las variantes de la DM2 que presenta elementos reguladores activos de los islotes pancreáticos en condiciones basales y estas variantes pueden detectarse como loci de expresión determinantes de rasgos cuantitativos sin la necesidad de la exposición de los islotes a perturbaciones relevantes para la enfermedad. En concordancia con esta hipótesis, los genes vinculados a las respuestas de las citoquinas de los islotes están enriquecidos con el estrés de las células β , la respuesta inmunitaria y las vías de apoptosis. A la luz de esta evidencia la disfunción de las células β juega un papel importante en la aparición de la enfermedad y el mecanismo es distinto para la DM1 y para la DM2. Podría ser oportuno desarrollar puntuaciones de riesgo genético diseñados para capturar la fragilidad de las células β . Dichas puntuaciones tendrían como objetivo identificar a los individuos con células secretoras de insulina particularmente sensibles al estrés inmunitario o metabólico y por lo tanto, con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus²³.

Como vemos en el caso número 1 la paciente presentaba hiperglucemia a las 2 horas (120 minutos) después una carga de 75 gramos de glucosa, estudios en niños que progresan a DM1 han demostrado un aumento en los valores de glucosa a los 120 minutos en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) y en las concentraciones plasmáticas aleatorias de glucosa que aparecen hasta 1,5 años antes de la presentación de la enfermedad clínica, lo que refleja el deterioro gradual de la secreción de insulina endógena²⁴. En nuestra paciente, la hiperglucemia se manifestaba clínicamente cuando aumentaba de peso y es probable que este constituyera un estímulo de estrés capaz de producir deterioro en la secreción de insulina. La paciente solo pudo ser seguida por dos años después de su diagnóstico y hasta ese momento permanecía solo con Metformina 500 mg al día y una HbA1c igual o menor a 5,7%.

El paciente número 2 fue tratado inicialmente como un paciente con diagnóstico de DM2 que luego requirió insulina, posteriormente mejora presentado hipoglucemia y quedando solo en tratamiento con Metformina, este paciente después del diagnóstico comenzó con cambios en el estilo de vida pero no pudimos evaluarlo después de 2 años de su diagnóstico.

Clasificar a los pacientes como DM1 en la edad adulta es un reto porque no todos inician con cetoacidosis o requerimiento de insulina al momento del diagnóstico y hoy en día sabemos que por el aumento creciente de DM2 en el mundo estos tipos de diabetes se superponen sobre todo en el adulto, los autoanticuerpos pueden ayudar en la clasificación pero como se discutió anteriormente no siempre están presentes o en títulos elevado porque esto va a depender del estadio de la respuesta inmunológica para el momento del diagnóstico en el caso de la DM1²⁵.

Por último, recordemos que en muchos puede aparecer una fase de remisión de la Diabetes, llamado “Luna de Miel”.

Conclusiones

El diagnóstico de DM1 en pacientes adultos con anti GADA positivo nos hace pensar que es necesario plantear estrategias farmacológicas y de seguimiento. Al establecer la etiología en estos pacientes debemos tener claro el fenotipo de presentación ya que esto aumentará la probabilidad diagnóstica con la medición de los anti GADA. Con el incremento de la obesidad a nivel mundial es posible encontrar en un mismo paciente características tanto de DM1 como de DM2, es decir puede coexistir la autoinmunidad y resistencia a la insulina. En la DM1 existe una predisposición individual a padecerla, juegan un papel fundamental los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad y factores locales que intervienen a nivel pancreático, mediando el daño celular que, si bien pueden ser factores metabólicos como en el caso de DM2, se presentan factores inmunológicos propios de la DM1 que probablemente pueden ser protectores celulares que se pierden durante la evolución de la enfermedad, lo que conduce a disfunción de la célula beta y la presencia de hiperglucemia.

La DM1 comprende 3 estadios y es posible que el último estadio generalmente se manifieste en la adultez confundiendo con una DM2. Para concluir el conocido “período de luna miel” donde hay reducción de los requerimientos de insulina podría corresponder a un período de inflamación que probablemente disminuye con el uso de insulina, pero eso está en investigación.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente trabajo de investigación.

Referencias

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157(107843):107843. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
2. Contreras F, Fernández M, Collet Camarillo HF, Collet Salgueiro D, Velasco M. Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus in Venezuela, 2010-2020. *Gac Med Caracas* [Internet]. 2020;128(3):318–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47307/gmc.2020.128.3.17>
3. A. Zepeda-Carrillo E, Torres Valadez R, A. Campos Huerta S, María Barrón Cabrera E. Pharmacogenetics of metformin in type 2 diabetes: Perspectives for Latin America. En: *Metformin - A Prospective Alternative for the Treatment of Chronic Diseases*. IntechOpen; 2023.
4. Diabetes tipo 1. (2023). Federación Internacional de Diabetes. <https://idf.org/es/about-diabetes/type-1-diabetes>
5. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2017;60(5):793–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4210-x>
6. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* [Internet]. 2014;383(9922):1084–94. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62219-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62219-9)
7. Gu HF, Alvarsson A, Brismar K. The common FTO genetic polymorphism rs9939609 is associated with increased BMI in type 1 diabetes but not with diabetic nephropathy. *Biomark Insights* [Internet]. 2010;5:29–

32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4137/bmi.s4599>
8. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, *et al.* Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* [Internet]. 1994;11(3):299–303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x>
9. Carrasco, Á., Alarcón, I., González, C., & Graus, F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología* (2014) 33(4), 128-136.
10. Misra S, Wagner R, Ozkan B, Schön M, Sevilla-Gonzalez M, Prystupa K, *et al.* Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)* [Internet]. 2023;3(1):138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s43856-023-00360-3>
11. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* [Internet]. 2023;46(Suppl 1):S19–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-S002>
12. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Classification of diabetes mellitus. *World Health Organization*. 2014;383:69–82.
13. 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* [Internet]. 2018;6(5):361–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
14. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khatlab M, Ashour NA, Zaid RT, *et al.* Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023; 168(115734):115734. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
15. Williams, G. M., Long, A. E., Wilson, I. V., Aitken, R. J., Wyatt, R. C., McDonald, T. J. *et al.* Beta cell function and ongoing autoimmunity in long-standing, childhood onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2016: 59, 2722-2726
16. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2021;44(6):1243–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-2834>
17. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Clusters provide a better holistic view of type 2 diabetes than simple clinical features - Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2019;7(9):669. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30250-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30250-5)
18. Williams AJ, Lampasona V, Schlosser M. Participating Laboratories. Detection of antibodies directed to the N-terminal region of GAD is dependent on assay format and contributes to differences in the specificity of GAD autoantibody assays for type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:3239–46.
19. Lampasona V, Pittman DL, Williams AJ. Participating Laboratories. Islet Autoantibody Standardization Program 2018 workshop: interlaboratory comparison of glutamic acid decarboxylase autoantibody assay performance. *Clin Chem*. 2019;65:1141–52.
20. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, Leslie RD, Wong FS, Boehm BO. Adult-onset autoimmune diabetes. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2022;8(1):63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-022-00390-6>
21. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018;6(2):122–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30362-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5)
22. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD. Corrigendum. Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med* [Internet]. 2015;32(12):1670. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13015>
23. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020;16(7):349–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>
24. Helminen, O., Aspholm, S., Pokka, T., Ilonen, J., Simell, O., Veijola, R., & Knip, M. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*, 2015: 58, 1787-1796.
25. Carr ALJ, Evans-Molina C, Oram RA. Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 2022;65(11):1854–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-022-05778-3>.