

# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

Dr. Dídac Mauricio Puente

*Servicio Mancomunado de Endocrinología y Nutrición.*

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

*Hospital Dos de Maig*

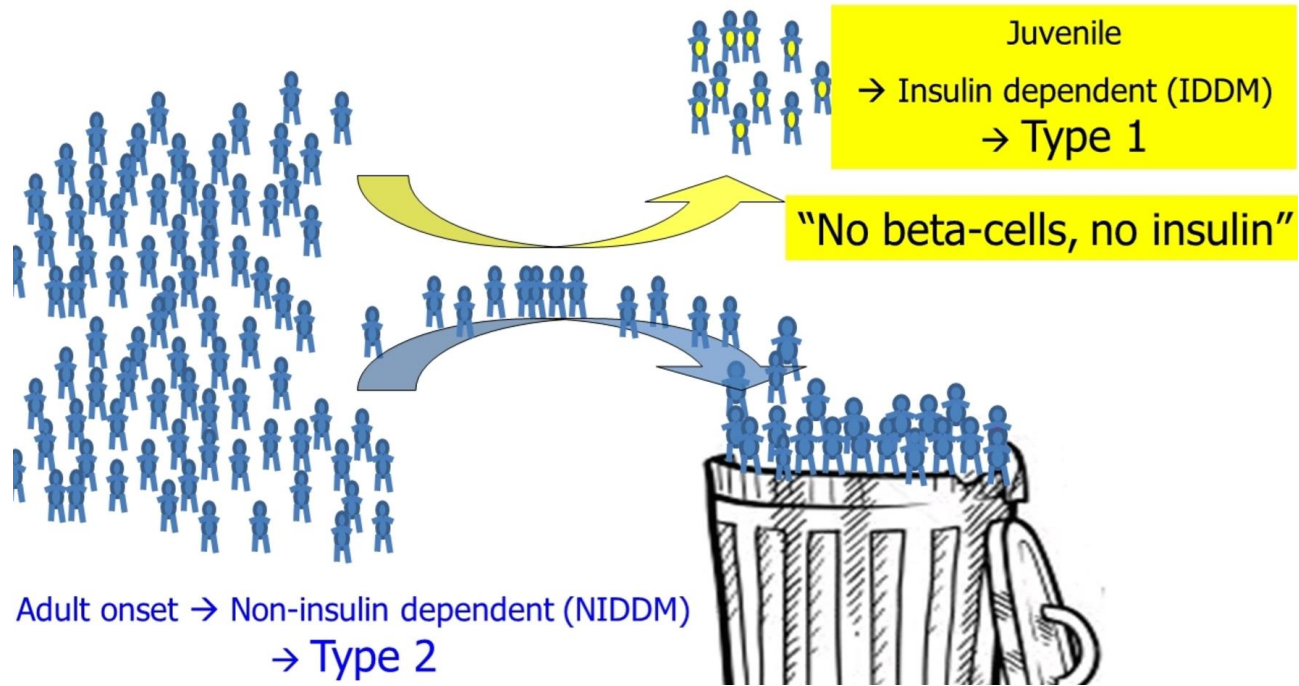
*Barcelona*



# Clasificación de la diabetes

## Fácil y sencilla

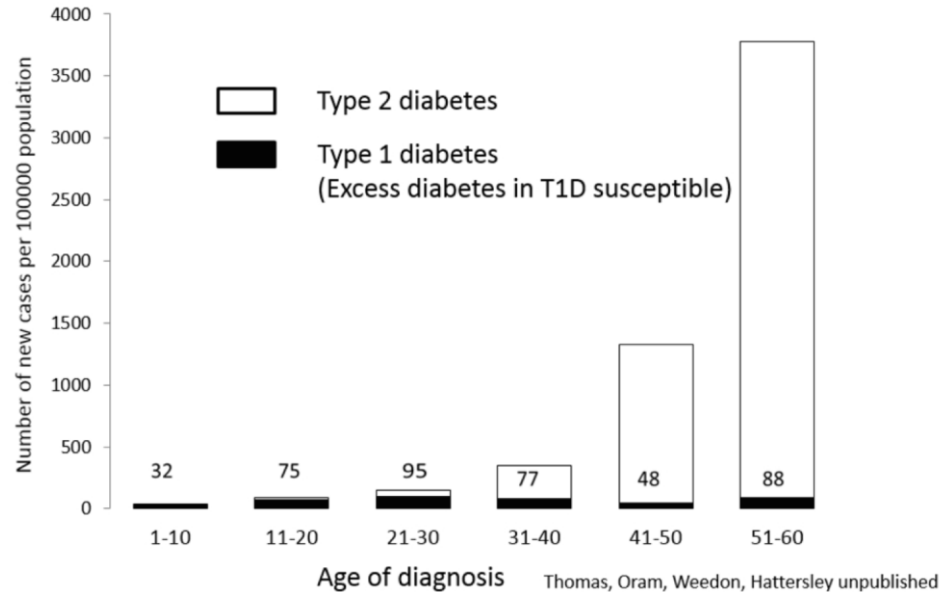
---



# Clasificación de la diabetes

## Fácil y sencilla

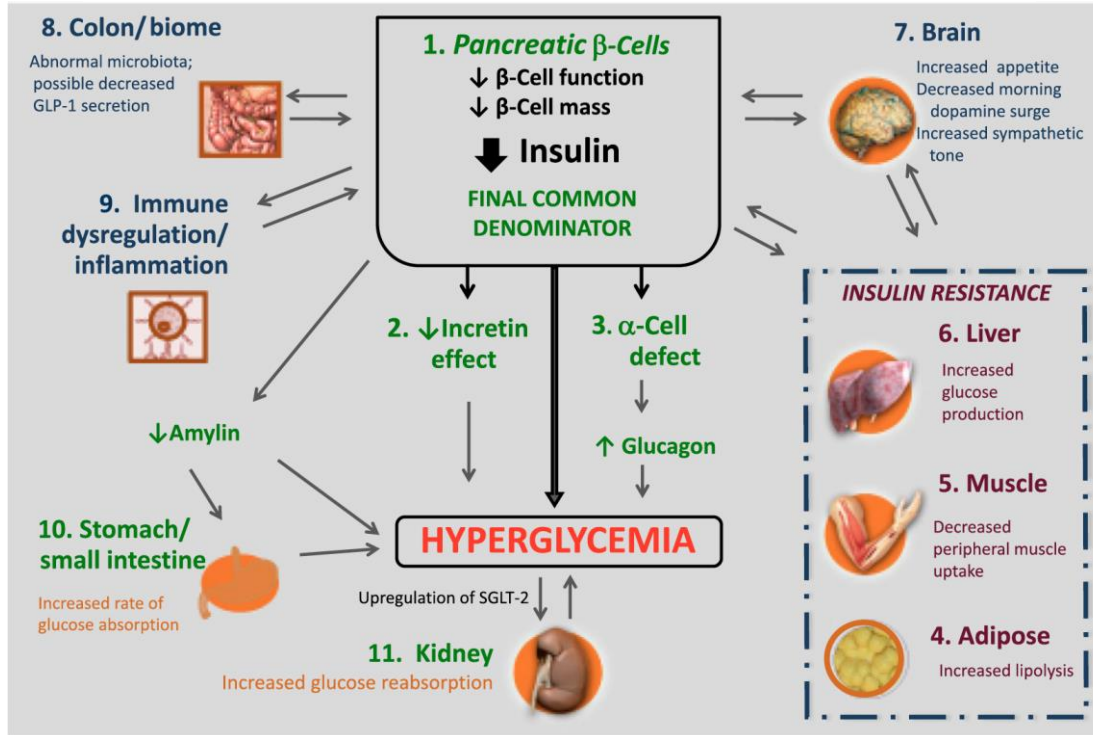
Type 1 diabetes : not just children & young adults  
constant incidence across first 6 decades of life



# Type 2 diabetes

## Time for a new classification

The  $\beta$ -Cell is the FINAL COMMON DENOMINATOR of  $\beta$ -Cell Damage



## Caso clínico

# Diabetes mellitus tipo 2 de inicio reciente

---

- Mujer de 61 años
  - Diabetes diagnosticada 2 años antes y tratada inicialmente con metformina, requiriendo añadir gliclazida hasta dosis máxima en el segundo año por mal control.
  - IMC: 28.5 kg/m<sup>2</sup>; PA: 135/82
  - Datos analítica: HbA1c: 9.5%; LDL: 98 mg/dl
  - Hipertensión: tratamiento con enalapril 20 mg/d
  - No complicaciones crónicas
  - Pérdida progresiva de peso (4 kg) sin cambios en la dieta en los 3 últimos meses, con poliuria y polidipsia en las últimas 4 semanas
- 



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**Y ahora, ¿qué?**



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Alguna prueba complementaria?**

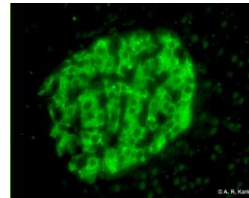
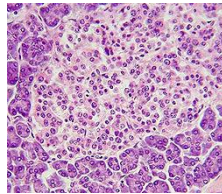


## No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

### Diabetes tipo LADA

---

- Diabetes diagnosticada en la edad adulta: 30 años en la mayoría de las definiciones.
- Presencia de autoinmunidad pancreática: la mayoría Ac-GAD (+).
- Fallo progresivo de célula beta: muchos necesitan insulina para su control pero no inicialmente.





# LADA

## Prevalencia

	Pacientes estudiados	Población	LADA	Anticuerpo utilizado	Tiempo hasta insulinización	Rango de edad (años)
Maddaloni 2015	17.072	Emiratos Árabes Unidos	2,6%	Anti-GAD, Anti-IA2	>6 meses	30-70
Hawa 2013	6.156	Europa (Norte y Sur)	9,7%	Anti-GAD, Anti-IA2, Anti-ZnT8A	>6 meses	30-70
Zhou 2013	4.880	China	5,9%	Anti-GAD	>6 meses	>30
Maioli 2010	5.568	Cerdeña (Italia)	5%	Anti-GAD	>8 meses	35-70
Radtke 2009	1.049	Noruega	10,1%	Anti-GAD	>12 meses*	>20
Buzzetti 2007	4.250	Italia	4,5 %	Anti-GAD, Anti-IA2	>6 meses	-
Zinman 2004	4.134	Canadá, Estados Unidos y Europa	4,2%	Anti-GAD	>3años	30-75
Soriguer	150	España	3,7%	Anti-GAD	-	18-65
Tuomi 1999	1.122	Finlandia	9,3%	Anti-GAD	-	-
Turner 1997	3.672	Reino Unido	11,7%	Anti-GAD, ICA	-	25-65

# LADA

## Características de los pacientes

	T1DM (n = 78)	LADA (n=82)	T2DM (n=480)	P value for group comparisons	
				T1DM – LADA	T2DM - LADA
Sex (n, women)	33 (42.3%)	30 (36.6%)	174 (36.3%)	0.518	1.000
Age at diagnosis	42.6 ± 11.4	49.2 ± 11.7	53.0 ± 10.5	<0.001	0.011
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 4.92	26.9 ± 4.4	29.9 ± 5.4	0.031	<0.001
Waist (cm)	90.4 ± 12.5	94.8 ± 16.6	101.6 ± 14.4	0.003	<0.001
Antihypertensive ttm	11 (14.1%)	30 (36.6%)	248 (51.7%)	0.001	0.012
Triglycerides (mg/dl)	90.7 ± 48.4	121.5 ± 84.3	163.3 ± 120.8	0.022	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	192.4 ± 37.4	202.4 ± 61.6	218.8 ± 37.9	0.420	0.284
HDL cholesterol (mg/dl)	67.7 ± 23.2	59.8 ± 17.5	50 ± 15.8	0.037	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	113.2 ± 33.5	118.7 ± 36.0	122.3 ± 35.5	0.321	0.192
Metabolic S. (n, %)	11 (15.5%)	28 (37.3%)	303 (67.2%)	0.005	0.000
HbA1c (%)	8.9 ± 2.7	8.1 ± 2.1	7.6 ± 1.9	0.098	0.007

**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

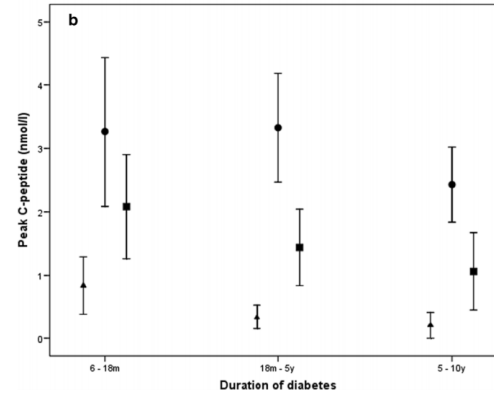
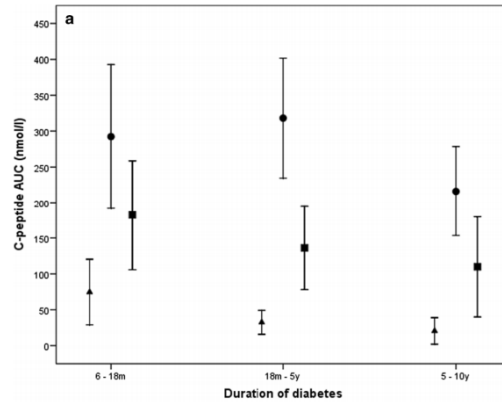
**Tratamiento**



# LADA

## Secreción de insulina

---



▲ DM1

● DM2

■ LADA

**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Es importante identificar y clasificar  
correctamente estos pacientes?**



# LADA

## Complicaciones

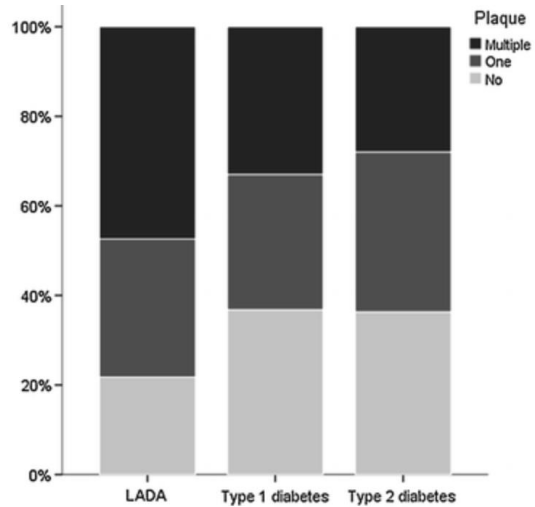
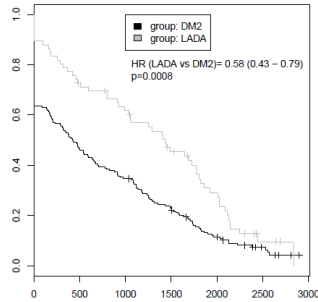
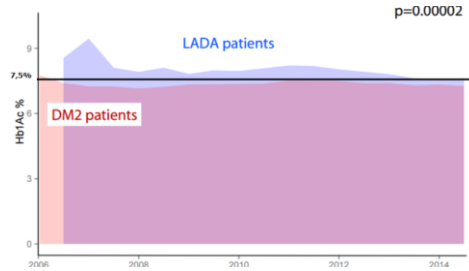


Table 3  
Adjusted Odds ratio for the presence of carotid atherosclerotic plaques

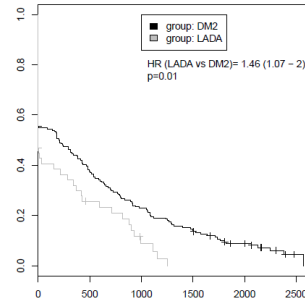
	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)	P value
Diabetes		
LADA	1	
Type 1 diabetes	0.410 (0.278–0.606)	0.0225
Type 2 diabetes	0.485 (0.345–0.682)	0.0334
Diabetic retinopathy	1.258 (0.910–1.741)	0.4790
Female sex	0.764 (0.603–0.967)	0.2530
Dyslipidemia	1.252 (0.980–1.599)	0.3587
Hypertension	1.773 (1.389–2.264)	0.0189
Smoker/former smoker	2.471 (1.824–3.349)	0.0029

# LADA

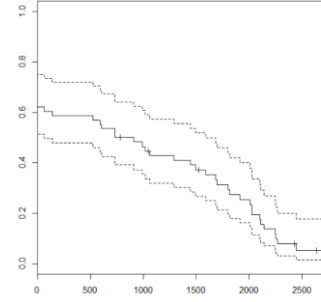
## Complicaciones: mal control glucémico



**Tiempo con hbA1c > 7.5 %**  
 LADA = 1232 ± 834 días  
 DM2 = 735 ± 821 días  
 P < 0.001



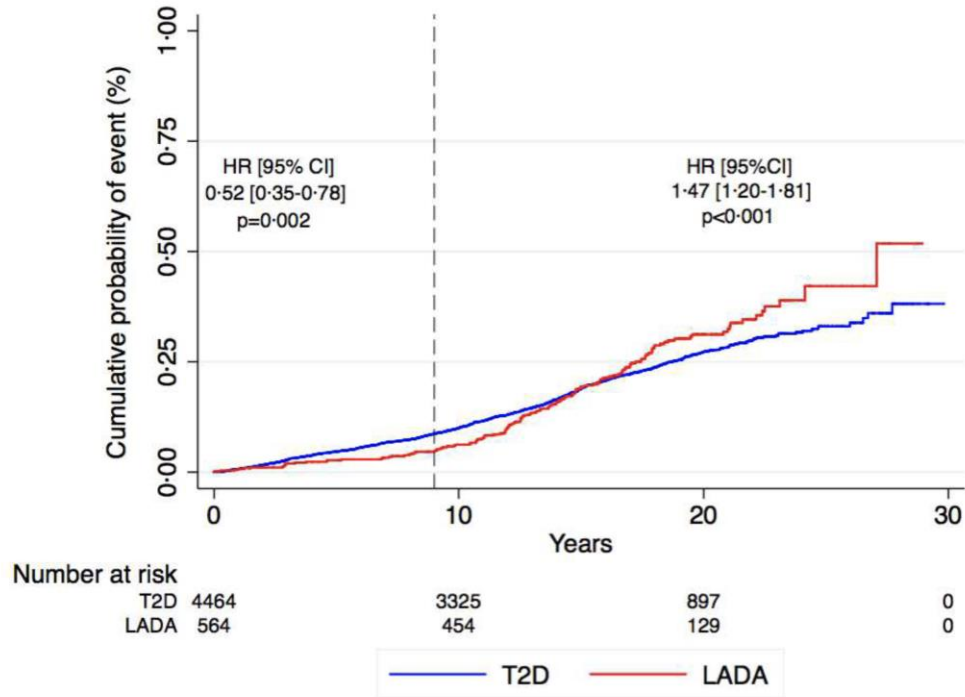
**Tiempo con HbA1c > 7.5% hasta insulina**  
 LADA = 197.6 ± 361 días  
 DM2 527.9 ± 699 días  
 P < 0.001



**LADA: tiempo con HbA1c > 7.5% hasta remisión Endocrino**  
 831 días (DE 928)

# LADA

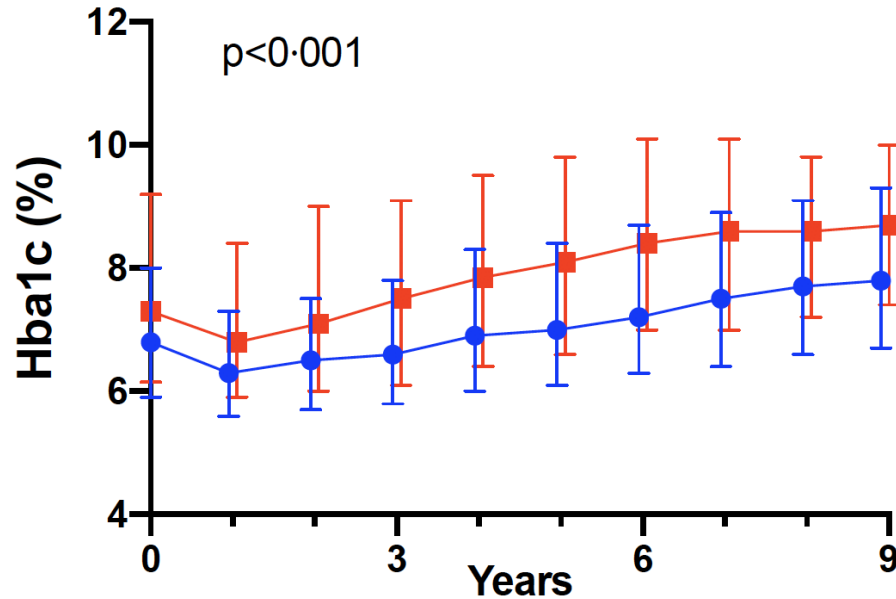
## Complicaciones microvasculares: cohorte UKPDS





## LADA

# Complicaciones microvasculares: cohorte UKPDS



**Updated nine-year means**  
T2D: 7.1 (6.3-8.2); LADA: 8.1 (6.8-9.3)

## LADA

### Anticuerpos anti-GAD

---

- Fácil **disponibilidad** de Acs anti-GAD, a **precio asequible**, que diagnostica correctamente a una entidad **al menos tan prevalente como la diabetes tipo I**.
  - El estudio inmunológico es habitual en otras enfermedades sin apenas cuestionarlo.
  - Ayuda a tomar **decisiones terapéuticas**: insulina precoz, evitar sulfonilureas, favorecer uso de análogos DPP4.
  - El **paciente** debe estar **informado** de la naturaleza y pronóstico de su enfermedad, con el fin de conseguir su implicación en el cuidado y la toma de decisiones terapéuticas. Especial relevancia en las enfermedades crónicas.
  - Ayuda al diagnóstico de **otras posible enfermedades autoinmunes** asociadas.
  - **Progresión lenta de la destrucción autoinmune** de la célula beta: modelo para estudios de intervención en diabetes autoinmune. Periodo ventana terapéutico mucho más amplio que en la diabetes tipo I clásica.
- 



# LADA

## Anticuerpos anti-GAD

---

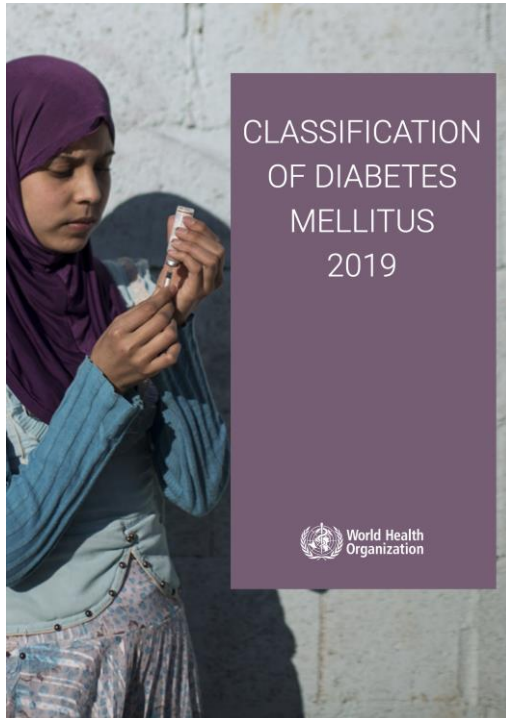
### En todos los pacientes al diagnóstico (?)

#### Mayor posibilidad a priori:

- Debut antes de los 60 años
- IMC < 30
- Insulinopenia/cetosis al diagnóstico
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes
- Ausencia de otros componentes de síndrome metabólico
- Mal control sin grandes transgresiones dietéticas

# WHO 2019

## Clasificación de la diabetes mellitus



<b>Type 1 diabetes</b>
<b>Type 2 diabetes</b>
<b>Hybrid forms of diabetes</b>
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
<b>Other specific types</b> (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of $\beta$ -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
<b>Unclassified diabetes</b>
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
<b>Hyperglycemia first detected during pregnancy</b>
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

## Caso clínico

# Diabetes mellitus en paciente joven

---

- Mujer de 32 años de edad
- Refiere glucemias en ayunas elevadas “desde siempre”, al menos desde los 24 años de edad, que es cuando recuerda hizo las primeras analíticas. De hecho, presenta glucemias diagnósticas de diabetes desde hace años.
- IMC: 23.5 kg/m<sup>2</sup>
- Datos analítica: HbA1c: 6.7%; glucemia 135 mg/dl



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Alguna pregunta más?**



## Caso clínico

# Diabetes mellitus en paciente joven

---

- Mujer de 32 años de edad
- Refiere glucemias en ayunas elevadas “desde siempre”, al menos desde los 22 años de edad, que es cuando recuerda hizo primeras analíticas. De hecho, presenta glucemias diagnósticas de diabetes desde hace años
- IMC: 23.5 kg/m<sup>2</sup>
- Datos analítica: HbA1c: 6.7%; glucemia 135 mg/dl
- Tras investigar más detalladamente a la familia, aporta analíticas del padre con glucemias entre 128 – 141 mg/dl, y refiere que una tía paterna también tiene “un poco de azúcar”



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**Y ahora, ¿qué?**





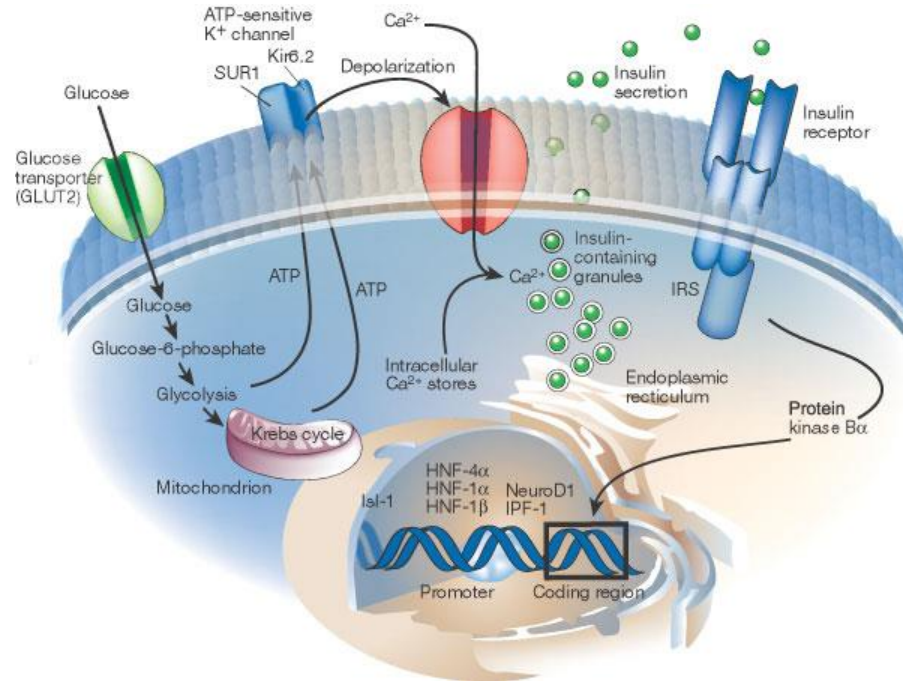
**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**  
**¿Tipo de diabetes?**

---



# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Diabetes monogénica



## No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

# Diabetes monogénica

---

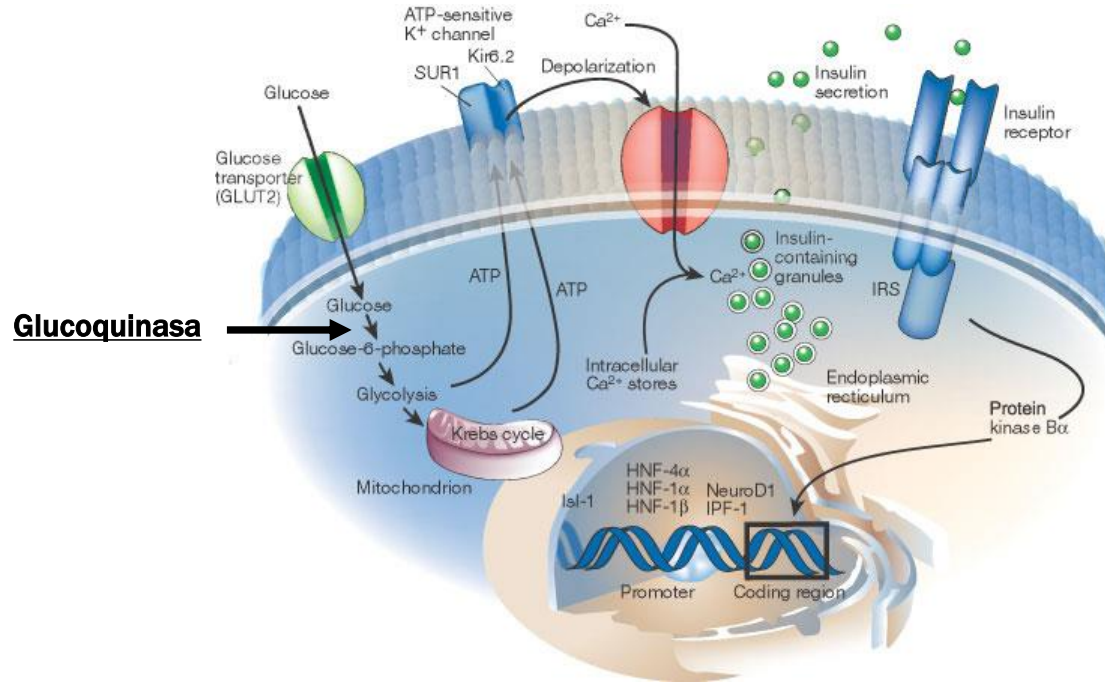
- Herencia autosómica dominante: al menos 2 generaciones
- Diagnóstico en la juventud: al menos algún miembro de la familia antes de los 25 años
- No necesidad de tratamiento con insulina, al menos en los primeros años

SUBTIPO	GEN	HIPERGLUCEMIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Hiperglucemia leve en ayunas de carácter familiar	Glucokinase (MODY2)	Defecto en el “sensor de glucosa”	Glucemia basal elevada 120-170 mg/dl HbA1c casi normal
Diabetes de debut en la “juventud” familiar	HNF1 $\alpha$ (MODY3) HNF4 $\alpha$ (MODY1)	Deterioro progresivo de célula $\beta$	Desde diabetes leve hasta necesidad de insulina, con complicaciones...
Diabetes con alteraciones extrapancreáticas	HNF1 $\beta$ (MODY5)	Disfunción de célula $\beta$ Resistencia a la insulina	Diabetes desde leve hasta importante Quistes renales, malformaciones urogenitales



# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Diabetes por mutación del gen GCK



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**Tratamiento**



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Es importante su detección?**

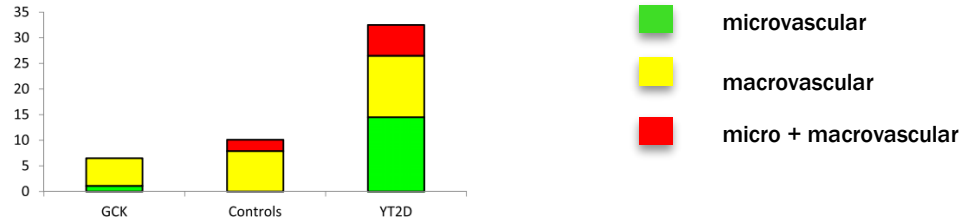


# Diabetes por mutación del gen GCK

## Complicaciones

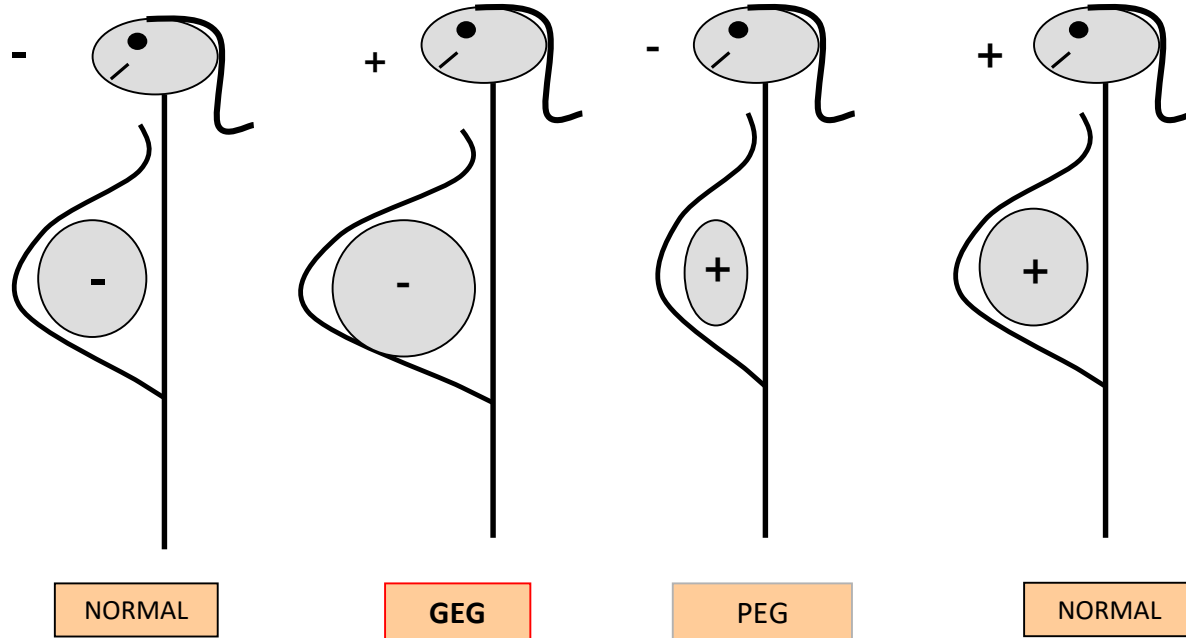
---

- Glucemia basal  $\geq 99$  mg/dl, persistente y estable (normalmente entre **108 y 144mg/dl**)
- HbA1c en el límite superior de lo **normal**. Normalmente no supera 7.5%
- Padres: con diabetes tipo 2 sin complicaciones o “no diabéticos”. Si se sospecha hay que hacer una analítica a los padres para confirmar que alguno tenga una glucemia elevada en ayunas
- **NO DESARROLLAN COMPLICACIONES DE LA DIABETES**



# Diabetes por mutación del gen GCK

## Gestación





## Diabetes por mutación del gen GCK

### Importancia de su detección

---

- Distingue de una diabetes tipo I en niños
- Define el pronóstico: no complicaciones a largo plazo
- Ayuda en las decisiones en el tratamiento
  - Suspender hipoglucemiantes o insulina
  - EMBARAZO: tratar según crecimiento fetal



## Caso clínico

# Diabetes mellitus en paciente joven

---

- Hombre de raza negra de 27 años de edad
- Diagnosticado de diabetes mellitus 2 años antes por cuadro similar al actual, requiriendo tratamiento con insulina durante 5 meses, período tras el cual se mantuvo control glucémico aceptable en tratamiento con metformina 2g/día.
- Acude a la consulta por presentar clínica de poliuria y polidipsia, con náuseas, sin vómitos. En la consulta se comprueba glucemia de 367 mg/dl y cetonuria positiva (+++)



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**Y ahora, ¿qué?**



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**Tratamiento**



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Alguna prueba complementaria?**



## No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

### **Ketosis-prone diabetes**

---

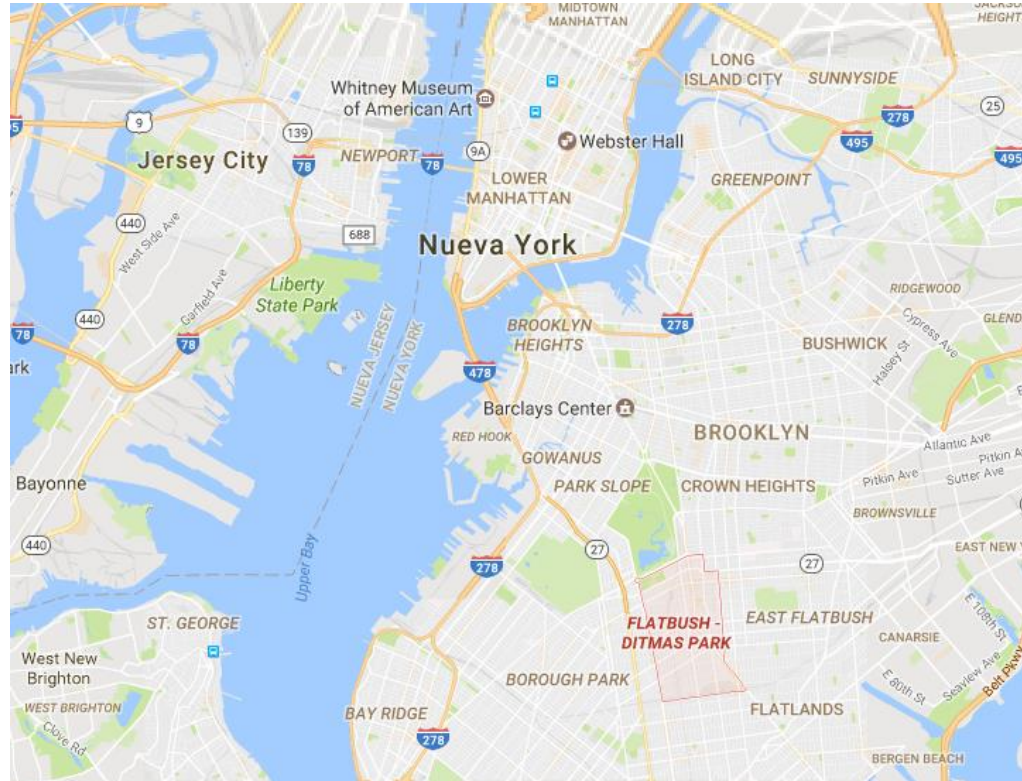


- Varones jóvenes negros africanos/afro-americanos
  - Debut de DM con cetosis/cetoacidosis
  - Necesitan insulina 1-2 meses
  - Fácil control con metformina pasado el periodo de insulinopenia inicial
  - Posibilidad de recaída
- 



# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Ketosis-prone diabetes



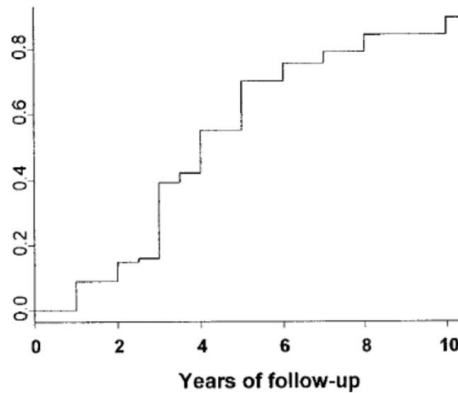
# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Ketosis-prone diabetes

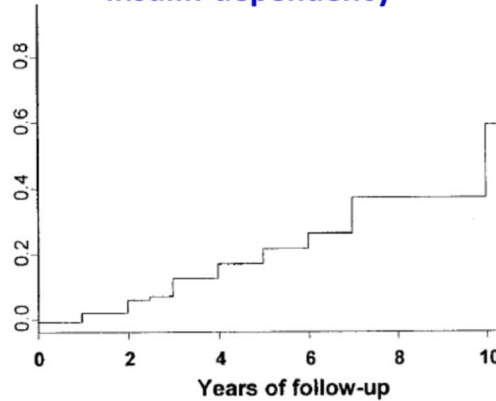
---

### Non-insulin dependent ketosis-prone diabetes (Sub-saharan, N=21)

Relapses (HG and/or ketotic)



Insulin-dependency





# Ketosis-prone diabetes

## Predominio en varones

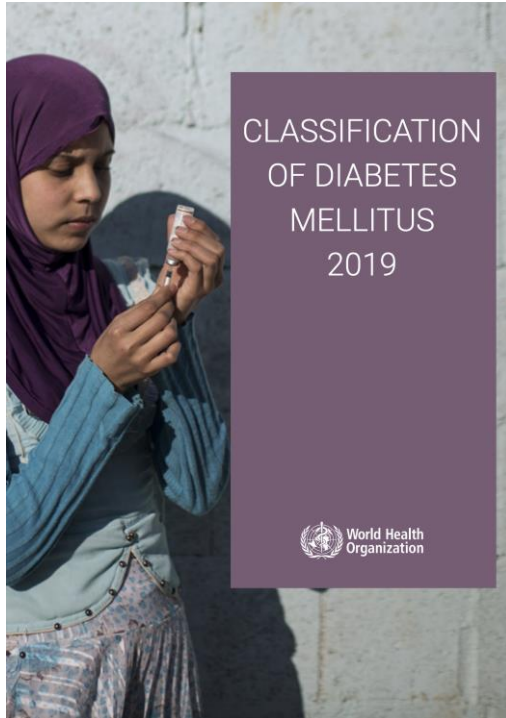
Table I. Gender differences and obesity in ketosis-prone diabetes.

Parameters	Chengdu	Hong Kong	Taiwan	Tokyo	Paris	Atlanta	Houston	TX, CA and NY
Male KPDM, % (n/N)	96.7 (29/30)	72.7 (8/11)	70.0 (28/40)	100.0 (8/8)	75.6 (115/152)	63.6 (49/77)	55.6 (59/106)	75.6 (115/152)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.3±2.8	24.9±3.9	22.2	-	24.6±4.8	37±1.0	30.3±6.9	M: 27.9±5.6 F: 30.3±6.5
Obese, % (Refs.)	70.0 (2)	72.7 (13)	- (14)	100.0 (12)	75.0 (11)	100.0 (21)	- (15)	- (33)

N, total number; BMI, body mass index; M, male; F, female; TX, Texas; CA, California; NY, New York.

# WHO 2019

## Clasificación de la diabetes mellitus



<b>Type 1 diabetes</b>
<b>Type 2 diabetes</b>
<b>Hybrid forms of diabetes</b>
Slowly evolving immune-mediated diabetes of adults
Ketosis prone type 2 diabetes
<b>Other specific types</b> (see Tables)
Monogenic diabetes
- Monogenic defects of $\beta$ -cell function
- Monogenic defects in insulin action
Diseases of the exocrine pancreas
Endocrine disorders
Drug- or chemical-induced
Infections
Uncommon specific forms of immune-mediated diabetes
Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
<b>Unclassified diabetes</b>
This category should be used temporarily when there is not a clear diagnostic category especially close to the time of diagnosis of diabetes
<b>Hyperglycemia first detected during pregnancy</b>
Diabetes mellitus in pregnancy
Gestational diabetes mellitus

## Caso clínico

# Diabetes mellitus de inicio agudo

---

- Hombre de 57 años de edad, que presenta como antecedente un melanoma metastásico diagnosticado 4 años antes. Recibe tratamiento actual pembrolizumab cada 3 semanas como tratamiento de segunda línea desde hacía 4 meses.
  - Presenta poliuria, polidipsia, anorexia y astenia de 4 días de evolución. Se constata glucemia de 585 mg/dl, y cetonuria positiva
  - Otros datos adicionales: pH 7.08, bicarbonato 10,2 nmol/l. Además, HbA1c 7,8%, péptido C casi indetectable, y autoinmunidad pancreática negativa
- 



**No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es**

---

**¿Alguna prueba complementaria?**



# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Diabetes fulminante

### The New England Journal of Medicine

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 342

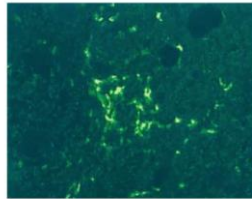
FEBRUARY 3, 2000

NUMBER 5

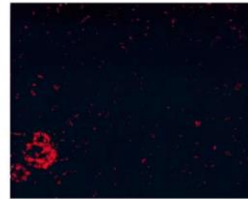


A NOVEL SUBTYPE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS CHARACTERIZED BY  
A RAPID ONSET AND AN ABSENCE OF DIABETES-RELATED ANTIBODIES

AKIHISA IMAGAWA, M.D., TOSHIAKI HANAFUSA, M.D., PH.D., JUN-ICHIRO MIYAGAWA, M.D., PH.D.,  
AND YUJI MATSUZAWA, M.D., PH.D., FOR THE OSAKA IDDM STUDY GROUP\*

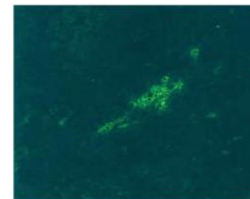


A

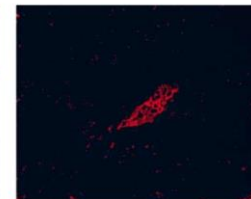


B

Diabetes fulminante



G



H

Diabetes tipo 1 clásica

# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Diabetes fulminante

---

### CRITERIOS PARA DEFINIR DIABETES FULMINANTE

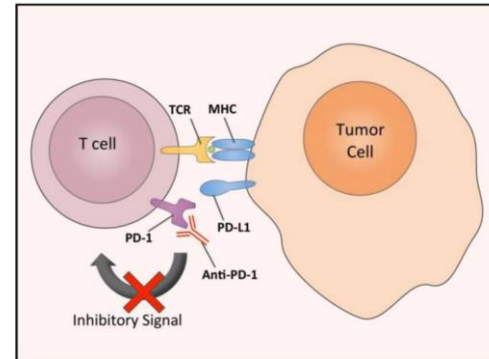
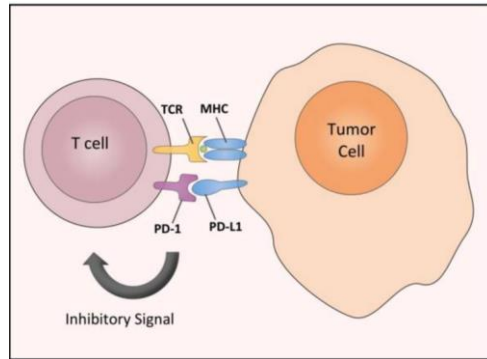
1. Cetosis/CAD < 7 días tras el inicio de los síntomas
2. Glucemia > 288 mg/dl y HbA1c < 8.7 % (NGSP)
3. Péptido C < 0.10 nmol/L basal o < 0.17 nmol/L estimulado

### OTRAS CARÁCTERÍSTICAS QUE ORIENTAN EL DIAGNÓSTICO

- Autoinmunidad de célula B habitualmente negativa (Ac GAD, Ac IA2)
- Duración de los síntomas hasta el inicio de los síntomas 1-2 semanas
- Elevación de enzimas pancreáticas
- Cuadro gripal los días previos
- Aparición durante el embarazo/postparto
- Asociación con HLA DRB1\*04:05-DQB1\*04:01

# No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

## Diabetes fulminante por pembrolizumab



## No todo lo que parece diabetes tipo 2 lo es

### Comentarios finales

---

- El 10% de las personas con diabetes, especialmente tipo 2, están mal diagnosticadas
  - Un correcto diagnóstico tiene implicaciones en el pronóstico, el tratamiento y posiblemente las complicaciones a largo plazo
  - Siempre hay que recabar la historia familiar de diabetes ante un nuevo caso
  - Debemos solicitar la determinación de Ac anti-GAD en la evaluación inicial de un paciente con diabetes (?). Los síntomas agudos al diagnóstico, la presencia familiar de enfermedades autoinmunes y la ausencia de síndrome metabólico predicen +
- 

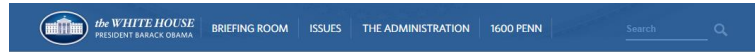




# El futuro

## La medicina de precisión

---



### THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE



"...Precision Medicine, on the other hand, is an innovative approach that takes into account individual differences in people's genes, environments, and lifestyles. It gives medical professionals the resources they need to target the specific treatments of the illnesses we encounter, further develops our scientific and medical research, and keeps our families healthier"



# El futuro

## La medicina de precisión

The past



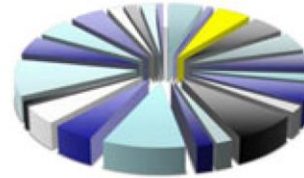
■ Type 1 ■ Type 2 ■ Other

The present—2013



■ Type 1 ■ Type 2  
 ■ Other ■ HNF1A MODY  
 ■ Other MODY ■ Neonatal  
 ■ Sulphonylurea sensitive ■ Metformin sensitive

The future—2025 or beyond!

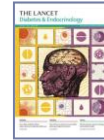


■ Type 1 ■ MODY  
 ■ Type 2 diabetes subtype A ■ Type 2 diabetes subtype B  
 ■ Type 2 diabetes subtype C ■ Type 2 diabetes subtype D  
 ■ Type 2 diabetes subtype E ■ Type 2 diabetes subtype F  
 ■ Type 2 diabetes subtype G ■ Type 2 diabetes subtype H  
 ■ Type 2 diabetes subtype I ■ Type 2 diabetes subtype J  
 ■ Type 2 diabetes subtype K ■ Type 2 diabetes subtype L  
 ■ Type 2 diabetes subtype M ■ Monogenic 2  
 ■ Type 2 diabetes subtype O ■ Type 2 diabetes subtype P  
 ■ Type 2 diabetes subtype Q ■ Type 2 diabetes subtype R  
 ■ Monogenic 3 ■ Type 2 diabetes subtype T

# Heterogeneity of type 2 diabetes

## Novel subgroups of adult-onset diabetes

- **Variables:** Ac anti-GAD; edad al diagnóstico; IMC; HbA1c; estimación de la función de las células beta; estimación de la resistencia a la insulina



- **1 o SAID (severe autoimmune diabetes):** 6-15%. Equivale a la DM tipo1 o a la diabetes LADA. Jóvenes sanos. Enfermedad autoinmune que imposibilita la producción de insulina.
- **2 o SIDD (severe insulin-deficient diabetes):** 9-20%. Diabetes grave por deficiencia de insulina en jóvenes saludables, pero sin fallo en el sistema inmunológico. Mayor riesgo de retinopatía.
- **3 o SIRD (severe insulin-resistant diabetes):** 11-17%. Diabetes grave caracterizada por obesidad y resistencia a la insulina. Mayor riesgo de nefropatía.
- **4 o MOD (mild obesity-related diabetes):** 18-23%. Diabetes moderada relacionada con la obesidad. Pacientes obesos que caen enfermos a una edad joven.
- **5 o MARD (mild age-related diabetes):** 39-47%. Diabetes moderada relacionada con la edad. La desarrollan pacientes que son de mayor edad que los otros grupos.

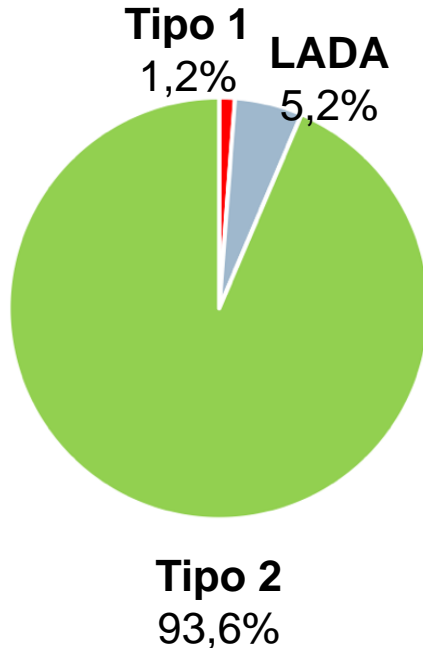
- **Interpretación:** Estratificamos a los pacientes en 5 subgrupos con diferente progresión de la enfermedad y riesgo de complicaciones diabéticas. Esta nueva subestratificación eventualmente podría ayudar a adaptar y dirigir el tratamiento temprano a los pacientes que se beneficiarían más, representando así un primer paso hacia la medicina de precisión en la diabetes

# Heterogeneity of type 2 diabetes

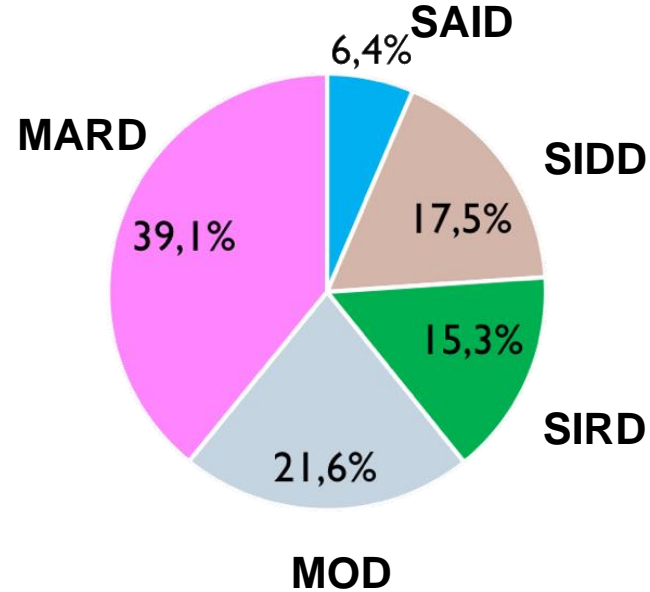
## Novel subgroups of adult-onset diabetes

---

### Criteria tradicionales



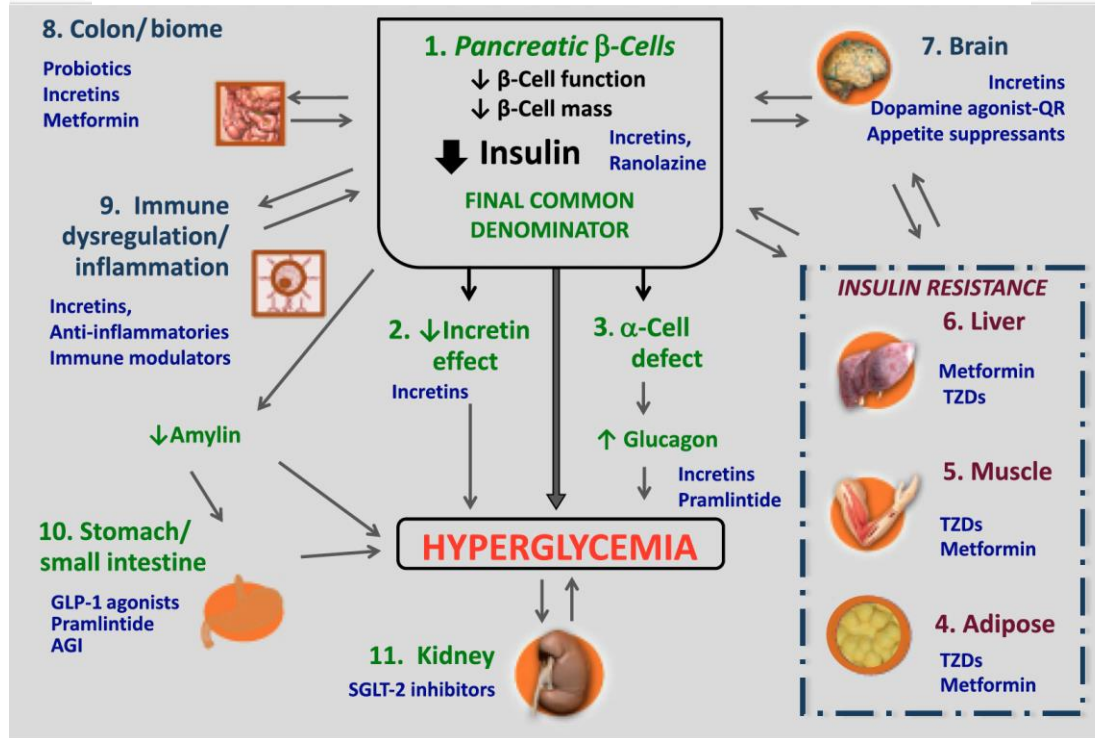
### Criteria Ahlqvist



# Type 2 diabetes

## Time for a new classification

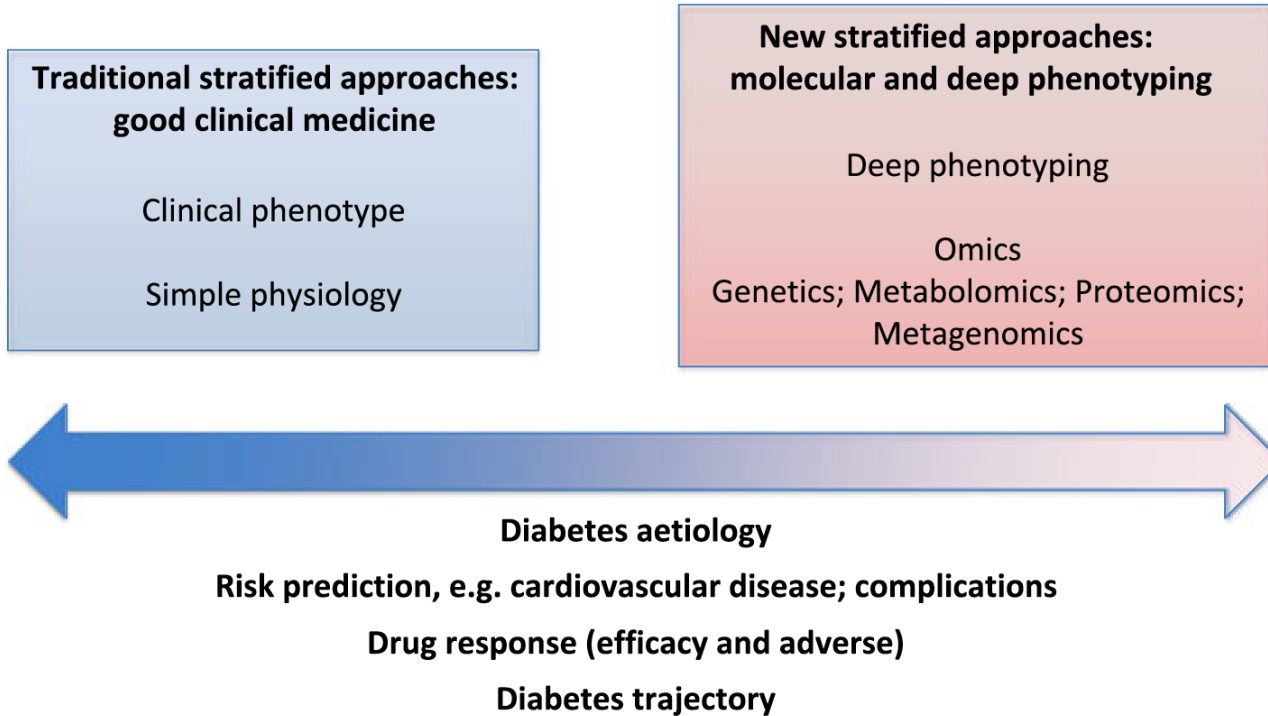
### Targeted Treatments for Mediating Pathways of Hyperglycemia



# El futuro

## La medicina de precisión

---





**DAP\_Cat**  
Grup de Recerca Epidemiològica  
en Diabetis des de l'Atenció Primària





Gracias