

# Las otras diabetes: las diabetes monogénicas y la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)

Dídac Mauricio Puente

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

## RESUMEN

La clasificación actual de la diabetes presenta algunos problemas, como la no inclusión de algunos subtipos de diabetes (por ejemplo, la diabetes tipo LADA [*latent autoimmune diabetes in adults*]) y la clasificación como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de cualquier paciente que no cumpla los criterios diagnósticos de los otros tipos reconocidos de diabetes. Se revisan aquí las características clínicas de los pacientes portadores de LADA y la implicación terapéutica de su adecuada identificación. También es importante diagnosticar otros tipos poco frecuentes de diabetes, como las diabetes monogénicas, especialmente las producidas por defectos genéticos en el gen de la glucocinasa (GCK) y el factor de transcripción HNF1 $\alpha$ , que son con mucho las formas monogénicas más frecuentes en pacientes adultos que acuden a nuestras consultas. La detección de estos tipos de diabetes también es relevante por el impacto tan notorio en el tratamiento para el paciente que su correcta clasificación conlleva.

## INTRODUCCIÓN

El principal objetivo de este artículo es dar una visión general de la importancia de una buena caracterización del tipo de diabetes que presentan los pacientes adultos a los que se atiende en las consultas de Atención Primaria. Ello, como veremos, puede tener especial trascendencia en el impacto del tratamiento del paciente. Por tanto, no trataremos de las otras formas de diabetes que afectan a sujetos en edad infantil, habitualmente asociadas a síndromes genéticos o a alteraciones congénitas que se asocian a diabetes mellitus (DM), y que suelen ser, además, muy poco frecuentes. Entendemos que todo ello queda fuera de lo que es el manejo clínico en la consulta habitual de Atención Primaria.

## DIABETES MELLITUS: UNA CLASIFICACIÓN IMPERFECTA

La clasificación actual de la DM contempla dos tipos principales por su frecuencia, esto es, la DM tipo 1

(DM1) y la DM2 (tabla 1)<sup>1</sup>; esta última es con mucho la más frecuente, y se ha convertido en un problema de salud global de primera magnitud. Sin embargo, esta clasificación no es precisamente perfecta. Ello se debe, en parte al menos, al incompleto conocimiento de la etiopatogenia y la historia natural de las dos principales categorías diagnósticas<sup>2</sup>.

Uno de los problemas más importantes de la clasificación actual lo constituye el hecho de que, según esta, se puede clasificar a un paciente por criterios diferenciales en la categoría de DM1, en la de diabetes gestacional o bien como otros tipos específicos de diabetes. Cualquier paciente que no cumpla los criterios de alguna de estas tres categorías pasa a lo que en parte es un cajón de sastre y que denominamos DM2<sup>1</sup>. Por tanto, actualmente un paciente se clasifica como paciente con DM2 por exclusión de otros tipos de diabetes. Ello hace que los pacientes no adecuadamente identificados pasen a esta categoría diagnóstica. Precisamente, este es el riesgo que conlleva la inadecuada clasificación de algunos pacientes, hecho que además puede tener, como veremos, un claro impacto en el tratamiento de la hiperglucemia.

**Tabla 1.** Clasificación de las diabetes mellitus

- Diabetes mellitus tipo 1
- Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes mellitus gestacional
- Otros tipos específicos
  - Defectos genéticos de la función de la célula  $\beta$
  - Defectos genéticos en la acción de la insulina
  - Enfermedades del páncreas exocrino
  - Endocrinopatías
  - Inducida por fármacos u otros productos químicos
  - Infecciones
  - Formas poco comunes de diabetes mediada por inmunidad
  - Otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes mellitus

## DIABETES AUTOINMUNE LATENTE DEL ADULTO (LADA)

La diabetes tipo LADA se utiliza como subclasificación de aquellos pacientes cuyo diagnóstico clínico inicial es de DM2, aunque presentan, si se investiga, la presencia de autoanticuerpos circulantes contra antígenos de célula  $\beta$ , en particular los dirigidos a la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)<sup>2,3</sup>. Este tipo de diabetes no está reconocido como subtipo en la clasificación actual<sup>1</sup>, y es motivo de debate si debe reconocerse como tal, o bien simplemente se debería considerar que son pacientes con diabetes de tipo autoinmune con una evolución más lenta a la necesidad de tratamiento con insulina y, por ello, susceptibles de ser etiquetados como pacientes con DM1. Sin embargo, el principal problema es que estos pacientes permanecen sin diagnóstico aún en su mayoría.

### Características fenotípicas

Existe actualmente suficiente evidencia para poder afirmar que los pacientes con diabetes tipo LADA presentan un perfil de características clínicas, metabólicas y genéticas diferenciado con respecto tanto a los pacientes con DM1 como con DM2<sup>4,6</sup>. A pesar de que muchos de estos pacientes siguen sin ser identificados en las consultas, este perfil clínico condiciona que presenten un peor control glucémico a pesar de tener que recurrir con más frecuencia a tratamientos más complejos, especialmente con insulina. Son pacientes que suelen ser más jóvenes al diagnóstico y con menor reserva pancreática.

La prevalencia de la diabetes tipo LADA oscila, según los estudios y la población, entre un 5 y un 20 % de los pacientes con diagnóstico de DM2<sup>3</sup>. Por tanto, en muchas poblaciones hay más pacientes con LADA que con DM1 clásica. Sin embargo, muchos de estos pacientes permanecen sin una caracterización adecuada, que debería tener implicación en las decisiones de tratamiento. El conocimiento de la condición de la positividad de anticuerpos anti-GAD condiciona una actitud terapéutica más activa por parte del clínico en términos de insulinización que en aquellos pacientes que no son detectados<sup>7</sup>.

Los diferentes estudios de caracterización de la población con diabetes tipo LADA muestran que se trata, como grupo, de pacientes con características metabólicas diferenciadas con respecto tanto a los pacientes con DM1 como con DM2<sup>3-7</sup>. En la tabla 2 se muestra cómo suelen ser pacientes con menos características de riesgo metabólico y cardiovascular en relación con los pacientes con DM2. Además, debido a que presentan menor capacidad de secreción

**Tabla 2.** Características de los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto en relación con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin autoinmunidad

- Edad de inicio más joven
- Menor adiposidad
- Menor secreción endógena de insulina (insulinopenia)
- Tratamiento con insulina más precoz
- Menor frecuencia de hipertensión
- Menor frecuencia de dislipemia
- Mayor frecuencia de genes de predisposición a diabetes mellitus tipo 1 autoinmune

residual de insulina, tienen mayor riesgo de cetosis, y su progresión hasta alcanzar el momento de la insulinización es mucho más rápida. Todas estas características se han demostrado en población de nuestro país y también en otras poblaciones.

Asimismo, debemos hacer notar que existen pocos datos sobre el posible perfil diferencial en cuanto a complicaciones crónicas de la diabetes, y que los disponibles apuntan a que no existen diferencias en la frecuencia de complicaciones con respecto a los pacientes con DM2 negativos para anticuerpos<sup>8</sup>; ello es aún más llamativo si tenemos en cuenta que son pacientes con un perfil de menor riesgo cardiovascular que los pacientes con DM2.

### Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento

Hay dos implicaciones con relevancia en el manejo clínico diario de lo que aquí hemos expuesto. La primera es que, teniendo en cuenta la evidencia disponible, es razonable proponer que todo paciente con un nuevo diagnóstico de DM debería someterse a un cribado para anticuerpos anti-GAD. El conocimiento de este parámetro tiene implicaciones claras en el manejo clínico de estos pacientes. Sorprende que esto no sea una práctica rutinaria, ni tan solo en las consultas de Endocrinología.

La segunda implicación es terapéutica, con impacto potencial en las decisiones en etapas tempranas de la evolución de este tipo de diabetes. Existe aún poca evidencia en relación con cuáles son las mejores opciones terapéuticas en estos pacientes<sup>9</sup>. Sin embargo, la evidencia disponible apunta al uso de metformina como fármaco de primera línea y a la abstención del uso de sulfonilureas en beneficio de un uso precoz del tratamiento con insulina cuando se progresa en el tratamiento<sup>10</sup>. Sin embargo, como en todos los pacientes, el juicio clínico y la individualización deben guiar las decisiones de tratamiento.

## DIABETES MONOGENICA

De entrada, prescindiremos por su bajísima frecuencia de la DM debida a mutaciones que afectan a la acción de la insulina<sup>1,2</sup>. En este apartado, nos limitaremos a tratar aquellos defectos genéticos que potencialmente se presentan con más frecuencia en nuestras consultas. Las más comunes afectan a la capacidad de secreción de insulina de la célula  $\beta$ . Tradicionalmente, este tipo de diabetes se conocía como diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), aunque actualmente se denominan según el gen en el que reside el defecto que las provoca. Presentan un patrón de herencia autosómica dominante, se suelen diagnosticar en la juventud (habitualmente antes de los 25 años) y con frecuencia plantean el diagnóstico diferencial con DM1.

Las dos formas más habituales de DM debidas a mutaciones en algunos genes que afectan a la secreción de insulina<sup>11</sup> son la diabetes debida a mutaciones que afectan a la función de la GCK y las que afectan al factor de transcripción HNF1 $\alpha$ , cuyas frecuencias como causa de diabetes monogénica en nuestro país son del 80 y el 9 %, respectivamente<sup>12</sup>. Les sigue con mucha menor frecuencia el defecto genético en el factor de transcripción HNF1 $\beta$ , y más raramente los defectos en el gen HNF4 $\alpha$  y otros.

Los pacientes con DM por mutación de GCK presentan hiperglucemia leve (105-144 mg/dl), sin gran elevación de la hemoglobina glucosilada, no reconociéndose incluso algunos como portadores de una DM<sup>13</sup>. No suelen manifestar complicaciones crónicas por la misma levedad de la hiperglucemia.

Los pacientes con DM por mutación de HNF1 $\alpha$  presentan una hiperglucemia de grado muy variable en función de la repercusión funcional de la mutación. Frecuentemente, no requieren insulina o solo dosis bajas en los primeros años, y su diagnóstico diferencial se plantea con la DM1. Muestran buena reserva de secreción de insulina de manera prolongada y autoinmunidad antiislotte negativa.

### Implicaciones en el tratamiento

Las características clínicas de los pacientes con DM por mutación del gen GCK hacen que sean pacientes suscepti-

bles de ser tratados con medidas de estilo de vida durante un período prolongado por la levedad de la hiperglucemia y la poca repercusión en términos de complicaciones crónicas. Por tanto, su diagnóstico tiene clara repercusión pronóstica y terapéutica<sup>11,13,14</sup>.

En el caso de la DM por mutación de HNF1 $\alpha$ , la principal implicación es que el tratamiento de elección de primera línea no es la metformina, sino la utilización de una sulfonilurea, a las que estos pacientes responden adecuadamente con dosis bajas durante un largo período<sup>11,13,14</sup>. Además, en el caso de pacientes con diagnóstico inicial de DM1, la correcta identificación de la mutación implica habitualmente la suspensión del tratamiento con insulina y su sustitución por una sulfonilurea.

Como conclusión general, podemos afirmar que la detección y correcta caracterización de los pacientes con estas formas de DM es clínicamente muy relevante. Esto se debe a que la identificación de estos pacientes tiene implicaciones, con frecuencia, pronósticas y terapéuticas.

## PUNTOS CLAVE

- Es importante la detección de pacientes clasificados como pacientes con DM2 que presentan anticuerpos anti-GAD. Su positividad tiene implicaciones terapéuticas.
- La utilización de la determinación de anticuerpos anti-GAD debería incluirse como determinación habitual en la caracterización de la DM al diagnóstico.
- Las formas más frecuentes de diabetes monogénica en nuestro país son las debidas a mutaciones en el gen GCK, en primer lugar, y, en segundo lugar, la debido al factor de transcripción HNF1 $\alpha$ . Su diagnóstico tiene implicación pronóstica y terapéutica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Dídac Mauricio ha recibido honorarios por ponencias o asesoría científica de Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GSK, Lilly, Medtronic, Novartis, Novo Nordisk y Sanofi.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1): S81-90.
2. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014;383:1084-94.

3. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:511-9.
4. Hosszúfalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohászka Z, Pozsonyi E, Horváth L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;26:452-7.
5. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care* 2009;32:160-4.
6. Mollo A, Hernández M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29: 446-51.
7. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2008;31:439-41.
8. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1643-9.
9. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD006165
10. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2115-21.
11. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med* 2010;363:2339-50.
12. Estalella I, Rica I, Pérez de Nanclares G, Bilbao JR, Vázquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:538-46.
13. Hernández M, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes monogénica y embarazo. *Av Diabetol* 2007;23:358-64.
14. Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. *J Diabetes Invest* 2014;5:121-33.