Recomendaciones

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Guía práctica para la solicitud de marcadores humorales de autoinmunidad y estudios genéticos en diabetes mellitus

A practical guide to request humoral autoimmunity markers and genetic tests in diabetes mellitus

Valdez, Silvina N.; Alonso Amorín, Miguel Ángel; Álvarez Yuseff, María Fernanda; Andreone, Luz; Cerrone, Gloria; Ledesma, Iris Mabel; Matejic, Alejandra; Pelayo, Laura Nair; Perone, Marcelo Javier; Trabucchi, Aldana; Frechtel, Gustavo Daniel

Silvina N. Valdez
silval@ffyb.uba.ar
Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Miguel Ángel Alonso Amorín
Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
María Fernanda Álvarez Yuseff
Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Luz Andreone
Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT, CONICET-Universidad Austral), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Gloria Cerrone
Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Iris Mabel Ledesma
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Alejandra Matejic

Resumen: La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad heterogénea que presenta fenotipos clínicos diversos, todos con hiperglucemia. Históricamente se han utilizado cuatro factores para identificar esta diversidad: la edad de inicio, la gravedad de la enfermedad o grado de pérdida de la función de la célula beta, el grado de resistencia a la insulina y la presencia de autoanticuerpos asociados a la enfermedad.
Actualmente, los parámetros empleados para clasificar los diferentes tipos de DM dificultan el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Las distintas presentaciones clínicas requieren una clasificación diagnóstica más eficaz para un abordaje terapéutico más preciso, valiéndose del avance de la inmunogenética y la bioquímica clínica.
Esta guía está orientada a clasificar con precisión las presentaciones clínicas que a menudo generan incertidumbre dentro de los dos tipos principales de DM.

Palabras clave: genética, autoanticuerpos, clasificación, diagnóstico clínico.

Abstract: *Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous disease, with diverse clinical phenotypes, all with hyperglycemia. Historically, four factors have been used to identify this diversity: the age at onset, the severity of the disease, that is, the degree of loss of beta cell function and insulin resistance, and the presence of circulating autoantibodies.*
Currently, the parameters used to classify the different types of DM make it difficult to diagnose and treat patients. The different clinical manifestations require an accurate diagnosis to achieve an effective therapeutic approach through the use of immunogenetics and clinical biochemistry.
This practical guide aims to accurately classify the often uncertain clinical presentations within the two main types of diabetes.

Keywords: genetic, autoantibodies, classification, clinical diagnosis.

Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (UBA), Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Laura Nair Pelayo
Universidad de Buenos Aires (UBA), Universidad Fundación Barceló, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Marcelo Javier Perone
Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Laboratorio de Inmuno-Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT) CONICET Universidad Austral, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Aldana Trabucchi
Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Gustavo Daniel Frechtel
Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes
Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina
ISSN: 0325-5247
ISSN-e: 2346-9420
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 56, núm. 2, Sup., 2022
editor@revistasad.com

Recepción: 21 Marzo 2022
Aprobación: 03 Abril 2022

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513702007/

La Revista de la SAD está licenciada bajo Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

RECOMENDACIONES

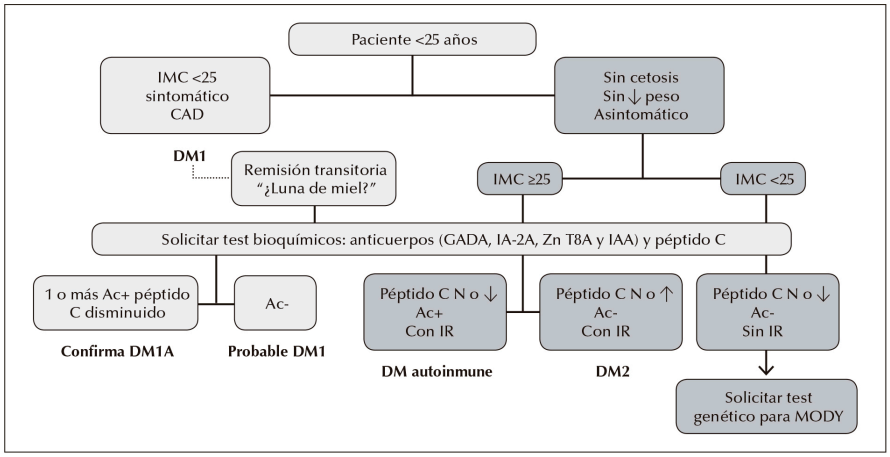
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad heterogénea con presentaciones clínicas que a menudo implican un desafío para diagnosticar las distintas entidades en la práctica clínica. A partir de la clasificación en DM1 y DM2, surgieron nuevas categorías híbridas como la DM inmunomediada de evolución lenta, también conocida como "diabetes autoinmune latente del adulto (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) y la DM2 con tendencia a cetosis[1]. Deben tenerse en cuenta otros tipos particulares, como la DM monogénica con defectos en la función de la célula beta o en la acción de la insulina.

A continuación, se describen las principales presentaciones clínicas. Debido a la dificultad en la clasificación de los distintos tipos de DM, toma particular importancia el empleo de la inmunogenética para el diagnóstico preciso[2].

Diabetes mellitus tipo 1

Es más frecuente en niños y adolescentes (Figura 1) y un 5% se diagnostica entre los 25 a 60 años (Figura 2)[3]. Las principales características clínicas incluyen: índice de masa corporal normal o bajo (IMC <25) o rápida pérdida de peso, requerimiento de tratamiento insulínico dentro del año del diagnóstico, debut con cetoacidosis diabética (CAD) o hiperglucemia moderada que rápidamente progresa a cetosis ante una situación de estrés (por ejemplo, una infección), y antecedentes familiares o personales de otras enfermedades autoinmunes.

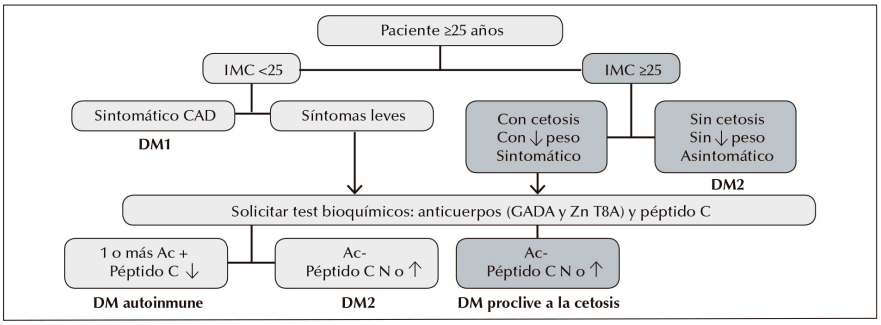
El antecedente familiar de DM1 es raro, con una frecuencia del 2-4%. El péptido C sérico o urinario es bajo o indetectable, y los autoanticuerpos circulantes (marcadores humorales) están presentes en más del 90% de los pacientes: autoanticuerpos anti-insulina o proinsulina (IAA/PAA), anti-glutamato decarboxilasa 65 (GADA), anti-proteína tirosina fosfatasa IA-2 (IA-2A) o anti-transportador de Zinc 8 (ZnT8A)[4]. El marcador GADA es el de mayor prevalencia (70-80 %), seguido por IA-2A (50-70 %), ZnT8A (60-80%) e IAA (30-70%). Los determinantes genéticos más importantes son los del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II en el cromosoma 6, entre los que se reconocen alelos de susceptibilidad y protección.



IMC: índice de masa corporal; CAD: cetoacidosis diabética; DM: diabetes mellitus: IR: insulinorresistencia; N: normal. Síntomas: poliuria, polidipsia, pérdida de peso.

Figura 1: Algoritmo de diagnóstico diferencial de las diversas presentaciones clínicas de la diabetes mellitus en personas menores de 25 años de edad.

FIGURA 1
Algoritmo de diagnóstico diferencial de las diversas presentaciones clínicas de la diabetes mellitus en personas menores de 25 años de edad.
IMC: índice de masa corporal; CAD: cetoacidosis diabética; DM: diabetes mellitus; IR: insulinorresistencia; N: normal. Síntomas: poliuria, polidipsia, pérdida de peso.



IMC: índice de masa corporal; CAD: cetoacidosis diabética; DM: diabetes mellitus; N: normal. Síntomas: poliuria y polidipsia.

Figura 2: Algoritmo de diagnóstico diferencial de las diversas presentaciones clínicas de la diabetes mellitus en personas de 25 o más años de edad.

FIGURA 2
Algoritmo de diagnóstico diferencial de las diversas presentaciones clínicas de la diabetes mellitus en personas de 25 o más años de edad.
IMC: índice de masa corporal; CAD: cetoacidosis diabética; DM: diabetes mellitus; N: normal. Síntomas: poliuria y polidipsia.

Diabetes mellitus tipo 2

Comprende entre el 90-95% de los casos de DM.

Es más común el diagnóstico en adultos mayores de 40 años, pero la incidencia en niños y adolescentes ha aumentado en los últimos años (Figura 2)[5]. La mayoría de los pacientes con DM2 tiene sobrepeso u obesidad o bien, IMC normal con incremento de masa grasa abdominal, junto con otros componentes del síndrome metabólico (SM) vinculados al sedentarismo y la mala alimentación.

Son frecuentes: el antecedente familiar de primer grado con diagnóstico de DM2 y/o insulinorresistencia (IR). El péptido C suele ser normal o elevado, al igual que la insulinemia en estadios iniciales, por lo cual los pacientes suelen ser asintomáticos y mantienen buen control glucémico con agentes no insulínicos (ANIs) durante los primeros años. Los autoanticuerpos son negativos.

Diabetes inmunomediada de evolución lenta (LADA)

En adultos el proceso autoinmune es heterogéneo y lento en comparación con la DM1 en niños y adolescentes. La edad al diagnóstico suele ser después de los 35 años (Figura 2). El fenotipo es variable (con frecuencia normopeso), con antecedentes familiares o personales de otras enfermedades autoinmunes; la hiperglucemia es moderada, sin requerir tratamiento con insulina dentro de los primeros 6 a 12 meses del diagnóstico. Los pacientes presentan péptido C en ayunas o respuesta posglucagón disminuida, aunque depende de la antigüedad del diagnóstico[6].

Habitualmente tienen un solo marcador humoral de autoinmunidad positivo. En los pacientes que debutan con DM autoinmune en edad adulta, el perfil de aparición de los autoanticuerpos es distinto al encontrado durante la infancia/juventud, ya que los marcadores mayoritarios son GADA y ZnT8A, mientras que la frecuencia de IA-2A es baja[7,8]. Por su parte, los IAA presentan correlación inversa con la edad, es decir, es más común su detección en niños que en adultos, por lo cual no se justifica solicitar estos últimos para el diagnóstico de LADA.

Diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis

Es una forma inusual de presentación de la DM con tendencia a la cetosis, no inmunomediada (Figura 2). Se diagnostica con cetosis y evidencia de insulino-deficiencia severa debido al efecto insidioso de la glucotoxicidad sobre la célula beta durante el período de hiperglucemia, pero hay una notable recuperación de la capacidad secretora de insulina desde la normalización de la glucemia y, en general, no se requiere tratamiento con insulina posteriormente[9]. Comparte características fenotípicas con la DM2. No se han identificado marcadores genéticos o presencia de autoanticuerpos.

Defectos monogénicos en la función de la célula beta

Incluye la DM del adulto de comienzo en la juventud (*maturity onset diabetes of the young*, MODY), DM neonatal permanente (*permanent neonatal diabetes mellitus*, PNDM), DN neonatal transitoria (*transitory neonatal diabetes mellitus*, TNDM) y síndromes genéticos donde la DM con deficiencia de insulina se asocia con características clínicas específicas[10].

MODY es una DM monogénica con un tipo de herencia autosómica dominante que habitualmente comienza antes de los 25 años (Figura 1)[11]. Los subtipos más frecuentes[12] se deben a la presencia de mutaciones del gen de la glucoquinasa (MODY-2) y de los factores de transcripción hepato-nucleares, factor nuclear hepático (HNF1A/MODY-3 y HNF4A/ MODY-1). Salvo excepciones, como el desarrollo de mutaciones *de novo*, generalmente los pacientes poseen antecedentes familiares de DM en al menos dos generaciones consecutivas. MODY-1 y MODY-3 tienen características clínicas similares y resultan de una disfunción progresiva de la célula beta. La forma de presentación habitualmente es incidental, sin cetosis. Los pacientes pueden tener normopeso o ligero sobrepeso, normoglucemia en la niñez, pero desarrollan DM como adultos jóvenes. En MODY-3 puede haber antecedente de glucosuria que precede al diagnóstico de DM por una disminución del umbral de absorción renal de la glucosa y disminución de los niveles circulantes

de proteína C reactiva (PCR) debido a la falta de activación de los genes del transportador de glucosa sodio dependiente (SGLT)-2 y PCR por el HNF1A. En MODY-1 existe hiperinsulinemia intraútero, macrosomía al nacimiento e hipoglucemia neonatal transitoria[13].

Es importante sospechar MODY en adultos jóvenes, con antecedentes familiares de DM, normopeso o ligero sobrepeso, hiperglucemias moderadas, sin insulinorresistencia ni comorbilidades metabólicas asociadas y sin desarrollo de cetosis. Pueden tener manifestaciones extrapancreáticas. El péptido C es normal o generalmente bajo, y los autoanticuerpos negativos. Ante la sospecha diagnóstica hay que solicitar estudios genéticos[14].

CONCLUSIONES

Se recomienda solicitar marcadores humorales de autoinmunidad y estudios genéticos en los siguientes casos:

¿A quién solicitar determinación de autoanticuerpos?

- DM del adulto con sospecha de LADA.
- Sospecha de MODY: la presencia de autoanti-cuerpos descarta MODY.
- Apoyo diagnóstico de DM1 en casos dudosos.
- DM2 adolescentes.
- DM2 proclives a la cetosis.

¿Qué marcador solicitar?

- DM del adulto con sospecha de LADA: GADA y ZnT8A.
- Sospecha de MODY: IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A.
- Apoyo diagnóstico de DM1 en casos dudosos: IAA/PAA, GADA, IA-2A y ZnT8A.

¿A quién solicitar estudios genéticos?

Paciente con DM que presenta las siguientes características:

- Hiperglucemia moderada de comienzo en edad joven, en general menores de 25 años (se han detectado casos en individuos mayores de dicha edad).
- Sin cetosis o cetoacidosis.
- Normopeso.
- Antecedentes de DM similar en dos generaciones.
- Autoanticuerpos anticélula beta negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler A, Bennett P, Colagiuri-Chair S, Gregg E, et al. Reprint of classification of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2021;108972.
2. Cerrone GE, Valdez S, Poskus E, Frechtel GD. Bases inmunogenéticas de la diabetes autoinmune: aplicación a la fisiopatología, clínica y tratamiento. Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica. 2015. Editores: R. Calandra, M. Barontini. Eli Lily.
3. 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. The Lancet. Diabetes & Endocrinology 2018;6(2):122-129.
4. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. In: Cowie CC (Eds.) et. al. Diabetes in America. (3rd ed.), 2018. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US).
5. Sperling MA, Wolfsdorf JI, Menon RK, Tamborlane WV, Maahs D, Battelino T, Phillip M. Diabetes Mellitus, Editor(s): Mark A. Sperling, Sperling Pediatric Endocrinology (Fifth Edition), Elsevier; 2021:814-883.

6. Wang Z, Zhang J, Xu H, Chen L, Dove A. Development and validation of a prevalence model for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) among patients first diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2021;27:e932725.

7. Valdez S, Poskus E. Autoimmune diabetes mellitus: the importance of autoantibodies for disease prediction and diagnostic support. Current Immunology Reviews 2010;6: 299-313.

8. Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, Puchulu F, Frechtel GD, Poskus E, Valdez SN. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. Autoimmunity 2012;45(2):137-142.

9. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J-P, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of β-cell dysfunction and insulin resistance. Diabetes 2004;53:645-653.

10. Sánchez-Caballero L, Gorgogietas V, Arroyo MN, Igoillo-Esteve M. Molecular mechanisms of β-cell dysfunction and death in monogenic forms of diabetes. International Review of Cell and Molecular Biology 2021;359:139-256.

11. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). Clinical Diabetes and Endocrinology;2020,6(1):20.

12. Consultado: http://www.revistabioanalisis.com/images/flipping book/Rev32%20n/nota1.pdf.

13. de Dios A, López A, Frechtel G. Clínica y tratamiento de la diabetes tipo MODY. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2014;48(3):130-138.

14. Oliveira SC, Neves JS, Pérez A, Carvalho D. Maturity-onset diabetes of the young: From a molecular basis perspective toward the clinical phenotype and proper management. Endocrinología, Diabetes y Nutrición 2020;67(2):137-147. doi: 10.1016/j.endinu.2019.07.012.