



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“NUEVAS PROPUESTAS DE LA
CLASIFICACIÓN DE DIABETES.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA“
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
DIABETES Y OBESIDAD CON MENCIÓN EN
MANEJO NUTRICIONAL

GABRIEL JAIME MATTA HERRERA

LIMA - PERÚ

2023

ASESOR

Miguel Mendoza Fuentes

Maestro

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. SONIA GISELLA CHIA GONZALES

PRESIDENTE

MG. LAURA CAROLINA VILLOTA VERDUGO

VOCAL

DR. JOE BRYAN LUCERO CHUQUISTA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A la familia

AGRADECIMIENTOS.

A la familia

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

NUEVAS PROPUESTAS DE LA CLASIFICACIÓN DE DIABETES. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA

INFORME DE ORIGINALIDAD

17% <small>EN</small>	16%	16%	12%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	link.springer.com Fuente de Internet	1%
2	www.frontiersin.org Fuente de Internet	1%
3	Rui Tao, Xia Yu, Jingyi Lu, Yun Shen, Wei Lu, Wei Zhu, Yuqian Bao, Hongru Li, Jian Zhou. "Multilevel clustering approach driven by continuous glucose monitoring data for further classification of type 2 diabetes", BMJ Open Diabetes Research & Care, 2021 Publicación	1%
4	ada.silverchair-cdn.com Fuente de Internet	1%
5	Wolfgang Landgraf, Gregory Bigot, Sibylle Hess, Olof Asplund et al. "Distribution and characteristics of newly-defined subgroups of type 2 diabetes in randomised clinical trials: Post hoc cluster assignment analysis of over	1%

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	7
III. DESARROLLO DEL ESTUDIO	8
IV. CONCLUSIONES	34
V. BIBLIOGRAFIAS	36

RESUMEN

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) del año 2021, 3 de cada 4 pacientes con diabetes vive en países de bajos o medianos ingresos y se espera que el número de individuos con la enfermedad alcance a más de 783 millones para el año 2045. La Diabetes fue la causa de 12,2 % de la mortalidad en el mundo (20-79 años) y los países con mayor número de personas con Diabetes son China, India y Estados Unidos. En Sudamérica, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia. El manejo Integral de Diabetes (MID) es recomendado en las guías internacionales y los programas de abordaje interdisciplinario buscan un adecuado control metabólico con disminución de las hipoglucemias , disminución de las complicaciones y generación de conductas de autocuidado. La clasificación de la diabetes es un pilar fundamental en el abordaje terapéutico del paciente, en el pronóstico y las posibles complicaciones. En este proyecto de investigación se realizó una búsqueda de artículos indexados de los últimos 6 años (2016 a 2022) en los buscadores Pubmed , Embase , Science direct y Scopus. Se encontraron un total de 45 artículos y se seleccionaron por conveniencia 19. Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de la Clasificación de Diabetes y sus características

PALABRAS CLAVE:

Diabetes Mellitus (DM), Clasificación, Nuevas y/o novedosas, Fenotipos

ABSTRACT

According to data from the International Diabetes Federation (IDF) for the year 2021, 3 out of 4 patients with diabetes live in low- and middle-income countries and the number of individuals with the disease is expected to reach more than 783 million by the year 2045. Diabetes was the cause of 12.2% of mortality in the world (20-79 years) and the countries with the largest number of people with Diabetes are China, India and the United States. In South America, Brazil ranks first, followed by Mexico and Colombia. Integral Diabetes Management (IDM) is recommended in international guidelines and interdisciplinary approach programs seek adequate metabolic control with decreased hypoglycemia, decreased vascular complications and generate self-care behaviors. The classification of diabetes is a fundamental pillar in the therapeutic approach to the patient, in the prognosis and possible complications. In this research project we carry out a search for articles indexed of the last 6 years (2016 to 2022) in the Pubmed, Embase, Science direct and Scopus search engines. We found 45 articles and we select 19 interest for the topic. We made a narrative bibliographical review of the Diabetes Classification and its characteristics.

KEY WORDS

Diabetes Mellitus (DM), Classification, New and/or novel, Phenotypes

I. INTRODUCCION

La *Diabetes* es una condición patológica crónica, costosa y de alta complejidad que requiere seguimiento y manejo interdisciplinario, con el objetivo de impactar en el control metabólico para disminuir las complicaciones vasculares (1). Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) del año 2021, 3 de cada 4 pacientes con diabetes vive en países de bajos o medianos ingresos y se espera que el número de individuos con la enfermedad se incremente a más de 783 millones para el año 2045. En relación a la mortalidad, la Diabetes fue la causa de 6.7 millones de muertes en el año 2021 que corresponde a un 12,2 % (20-79 años) y los países con mayor número de personas con Diabetes son China, India y Estados Unidos. En Sudamérica, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia. Colombia aporta con una prevalencia entre 8 - 10% y los estudios evidencian más de 3 millones de personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DT2) con el quinto lugar en mortalidad (1-4). Se reportó un 52% de control metabólico y no se aportaron datos en relación a la *clasificación* de Diabetes (7). De las complicaciones vasculares en diabetes, destacan Enfermedad Renal Diabética (ERD), presente en 12.6% de los pacientes y enfermedad coronaria presente en 14.6% de los pacientes (4-6). La Asociación americana de diabetes (ADA) recomienda con respecto a la *clasificación de diabetes* , las categorías mencionadas en la Tabla 1 (1)

Tabla 1.

Modificado de ADA 2023

Clasificación clásica de Diabetes		
Diabetes tipo 1	Dstrucción autoinmune	Deficit de insulina
Diabetes tipo 2	Pérdida progresiva de la secreción (contexto obesidad)	Resistencia a la insulina
Otros tipos de Diabetes	Monogénicas y secundarias a enfermedad del páncreas	Diferentes grados de déficit
Diabetes : Drogas / Químicos	Secundaria a uso de medicamentos principalmente	Glucocorticoides, antirretrovirales, postrasplante
Diabetes Gestacional	Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre	Sin antecedente previo de Diabetes

La DT2 corresponde al 90% de las diabetes estando bien establecida su relación con obesidad , grasa abdominal , síndrome metabólico, diabetes gestacional, ovarios poliquísticos, edad avanzada y algunas etnias (1). Los pacientes presentan una pérdida progresiva y no autoinmune de la secreción de insulina por parte de la célula Beta, asociada a la *resistencia a la insulina* . Su identificación es tardía, pero podría ser prevenida , retrasada en el tiempo y tener periodos de remisión cuando hay un adecuado control metabólico. El tratamiento con antidiabéticos orales sumado a la

pérdida de peso con una alimentación saludable , ejercicio y/o intervención quirúrgica es recomendado (1,4), aunque un porcentaje de pacientes podrían requerir insulina de forma permanente y/o en periodos de agudización por crisis hiperglucémicas (1,4) . Aunque la genética de la DT2 todavía está en investigación, se conoce que los pacientes tienen una fuerte y variable predisposición genética y antecedentes familiares de primer grado, incluso más que en DT1 (8-10)

La DT1 corresponde al 5% de las diabetes, es la enfermedad crónica más común en la infancia y se produce por la destrucción autoinmune de las células pancreáticas que causa la pérdida absoluta de la secreción de insulina (1). Los anticuerpos descarboxilasa de ácido glutámico (GADA), son el marcador más sensible en DT1 (12). Es importante aclarar, que la diabetes LADA no tiene una categoría independiente y que en la clasificación propuesta por la ADA todas las formas de diabetes mediadas por la destrucción autoinmunes de células beta se incluyen bajo la categoría de diabetes tipo 1 (1). Estos pacientes tienen presentaciones y fenotipos más variables que en la forma clásica de DT1, se presenta en adultos y pueden experimentar un periodo temporal sin necesidad de insulina debido a la capacidad marginal secretora de larga duración, por la destrucción lenta y progresiva de células beta (11). Es de anotar que el uso de los anticuerpos GADA ha sido cuestionado, debido a que una alta proporción de pacientes positivos pierden sus anticuerpos en los 6 meses posteriores (13-16) y en relación al péptido c , se reconoce que es un estudio de laboratorio con una considerable variabilidad entre los laboratorios y actualmente no es recomendado solicitarlo de rutina. Las dificultades en la

identificación oportuna y discriminación de las diabetes usando algoritmos, criterios clínicos, los anticuerpos GADA y el péptido c como marcador de la función residual de las células β (17-18), han abierto el camino hacia la investigación de los fenotipos que han surgido en los procesos de investigación en el contexto de medicina de precisión en DT2, LADA y DT1.

La *diabetes MODY*, desarrollada por defecto en un solo gen, corresponde a 0.4% de todas las diabetes y la más frecuente es la que genera disfunción pancreática. Se han propuesto criterios diagnósticos pero es de resaltar que 80% de los pacientes con MODY, se han diagnosticado erróneamente como tipo 1 o tipo 2 permanece subdiagnosticada, pero es un buen ejemplo de la medicina de precisión en relación al diagnóstico y tratamiento.(19-20)

La *clasificación de la diabetes* es el primer paso en el enfoque del paciente y se constituye como un elemento determinante del tratamiento, del adecuado control metabólico, presencia de complicaciones y mortalidad. La ADA propone una clasificación (1) que ha estado vigente en las últimas décadas y que no ha sido modificada en la versión del presente año, sin embargo en la práctica clínica la superposición de las características clínicas entre DT2, LADA y DT1 y diabetes secundarias hace que sea en ocasiones difícil distinguirlas basadas únicamente en el fenotipo clínico.

Justificación

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) del año 2021, 3 de cada 4 pacientes con diabetes vive en países de bajos o medianos ingresos y se espera

que el número de individuos con la enfermedad alcance a más de 783 millones para el año 2045. La diabetes afecta al 10.5% de la población en el mundo, la mitad de los pacientes no conocen que viven con la condición y la mitad de los pacientes que la conocen no tiene un adecuado control de la enfermedad. Las complicaciones vasculares de los pacientes con diabetes aumentan su morbimortalidad y los gastos en los sistemas de salud. La enfermedad renal crónica (ERC), por ejemplo, hace parte de condiciones de alto costo para el sistema de salud en Colombia y alcanzar el control metabólico de los pacientes con diabetes ha demostrado un efecto protector a nivel renal y por lo tanto una disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal , trasplante y mortalidad por eventos vasculares.

Las guías y consensos de expertos en relación a la *clasificación de diabetes* proponen que los pacientes sean agrupados en Diabetes tipo 1, incluida la diabetes LADA, Diabetes tipo 2, Diabetes gestacional y otros tipos de diabetes. Sin embargo en la práctica médica la clasificación de diabetes es un reto clínico permanente y los pacientes con clasificación como tipo LADA, MODY u otras categorías son erróneamente manejados como DT2 con las posibles consecuencias sobre la reserva de la célula beta y las complicaciones. Es de resaltar que los pacientes con diferentes grados de resistencia a la insulina y de déficit de insulina no son apropiadamente clasificados en las categorías mencionadas, por lo que en la práctica clínica los tratamientos no son acertados y alcanzar metas en el control metabólico es una posibilidad lejana.

La clasificación de la diabetes es el primer paso en el enfoque del paciente y se constituye como un elemento determinante del tratamiento, del adecuado control metabólico, presencia de complicaciones y mortalidad. La ADA propone una clasificación que ha estado vigente en las últimas décadas y que no ha sido modificada en la publicación del 2023, sin embargo en la práctica clínica la superposición de las características clínicas entre DT2, LADA, DT1 y MODY hace que sea en ocasiones difícil distinguirlas basadas únicamente en el fenotipo clínico. Está ampliamente establecida la relación del tipo de diabetes con las posibles complicaciones vasculares que el paciente desarrollaría, por lo que es pertinente conocer y aplicar las clasificaciones de diabetes. En esta revisión bibliográfica narrativa se describe la clasificación de diabetes propuesta en la actualidad y se discuten otras propuestas de clasificación más actualizadas que podrían ser las contempladas en las próximas guías.

¿Las nuevas propuestas de clasificación en Diabetes tendrían o implican un impacto en el diagnóstico y/o práctica clínica?

II. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Analizar las nuevas clasificaciones utilizadas en diabetes y su implicancia en el diagnóstico y la práctica clínica

Objetivos Específicos:

- Realizar una búsqueda sistemática de las nuevas propuestas de clasificación de diabetes
- Describir de manera crítica las nuevas propuestas de clasificación de diabetes y evaluar su implicancia en la práctica clínica

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Diseño: Revisión bibliográfica narrativa

Definición de los términos de búsqueda

Se realizó una búsqueda de los principales términos o palabras clave que representaban los temas de interés del tema de esta investigación.

Búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica con los términos MESH seleccionados en los buscadores PUBMED y EMBASE (Febrero de 2023), SCIENCE DIRECT Y SCOPUS (Abril 2023). Se encontraron # 45 artículos de los que se excluyeron #26 artículos por duplicados y por no considerarse del tema de interés. Se eligieron # 19 artículos entre los años 2016-2022 que correspondan al tema de interés: # 13 revisiones bibliográficas narrativas y # 6 trabajos originales de cohortes retrospectivas.

Consideraciones éticas

Se realizó una búsqueda de artículos con la intención de hacer una revisión bibliográfica narrativa. Por las características metodológicas y temáticas se incluyó en el grupo de investigaciones Sin Riesgo, basado en resolución 008430 del 04 de Octubre de 1993, Título 2, Capítulo 1, Artículo 11, párrafo a). En este proyecto se tomará información de artículos indexados y se realizará publicación de uno o varios artículos de circulación nacional e internacional.

Criterios de Selección

Criterios de *inclusión* de los artículos:

- Artículos publicados en revistas indexadas
- Artículos en idioma castellano e inglés.
- Artículos publicados en los últimos 6 años.
- Artículos con discusión del tema de interés

Criterios de *exclusión* de los artículos:

- Artículos duplicados
- Artículos con discusión de otros temas: Diabetes gestacional o MODY

Resultados

Revisiones bibliográficas

En los artículos revisados, desde el año 2016 Schwartz y cols ya resaltan la necesidad de proponer una nueva clasificación de diabetes con base en la anormalidad de la célula beta, como un común denominador final, en un contexto que tiene en cuenta las diferentes vías metabólicas, predisposición genética, resistencia a la insulina (IR), influencias ambientales y la actividad inflamatoria inmunológica. Consideran que el tratamiento ideal debe ser con combinaciones de medicamentos que actúen en el mayor número de vías de producción de hiperglucemia del onceno atroz (21), con la seguridad en la preservación de la célula Beta, prevención de hipoglucemias, aumento de peso y con la reducción del riesgo cardiovascular (22). En el Consenso ADA - EASD de 2020 se habla de la medicina de precisión y de la necesidad de

promover la investigación alrededor de una acertada subclasificación de diabetes, para llegar a ser tan óptima como en la diabetes MODY en relación al tratamiento, prevención de complicaciones e incluso prevención de la enfermedad (23)

En el artículo de Gouda y cols 2021 hacen una recopilación de los fenotipos de subclasificación de DT2, perfiles de riesgo cardiovascular y el impacto de los tratamientos. Se reconoce la necesidad de tener en cuenta características clínicas, bioquímicas, ayudas diagnósticas imagenológicas y perfiles genéticos, para no solo agrupar sino también perfilar al paciente para su tratamiento ideal (24). Se mencionan varios fenotipos relacionados con características demográficas, clínicas y paraclínicas, por ejemplo la diabetes LADA se refiere al fenotipo autoinmune con GADA positivos, jóvenes con debut temprano en contexto de CAD, bajo IMC, pobre control metabólico y riesgo de retinopatía, los fenotipos relacionados a *insulina* para referirse al fenotipo de insulinopenia con baja secreción de insulina, pobre control, debut con CAD y riesgo de retinopatía ò al fenotipo de resistencia a la insulina con alto IMC, con hígado graso y riesgo alto de enfermedad renal diabética y/o evento cardiovascular, por otro lado el fenotipo obesidad leve sería el obeso leve sin resistencia a insulina con alto riesgo de falla cardiaca e hipoglicemia. El fenotipo relacionado por la edad representa principalmente mujer en edad avanzada con una evolución benigna en relación al control y las complicaciones y el fenotipo basado en género representa mujer joven con IMC bajo, alto LDL y presencia de ACV/EAP. Dentro de la propuesta de los fenotipos de Gouda y cols se resalta el

relacionado con el fenotipo cardiaco 1,2 y 3 Tabla 2 (26), también validado con 7000 pacientes del estudio Empa-reg (25).

Tabla 2

Resumen propuesta de agrupamiento por Fenotipo cardiaco

Fenotipo Cardiaco	Fenotipo 1	Fenotipo 2	Fenotipo 3
Grupo	Jovenes	Los mas adultos	Hombres
Indice masa VI	Bajo	Alto	Mas alto
Radio E/e VI	Bajo	Alto	Mas alto
FEVI	Alta	Baja	Mas baja
IMC	29.6	31.1	29.9
Factores de riesgo	HTA Tabaquismo	HTA Dislipidemia Tabaquismo	HTA Tabaquismo
Complicaciones Riesgo	Bajo	Alto Falla y mortalidad	Retinopatía Neuropatía Alto Falla y mortalidad

VI: Ventrículo izquierdo, FEVI: Fracción de eyección VI, IMC: Índice de masa corporal, HTA: Hipertensión arterial, Radio E/e: presión de llenado del ventrículo izquierdo

En el artículo de revisión bibliográfica Balasubramanyam A. resalta que la precisión de la subclasificación podría ser más acertada al considerarse como una espectro

fenotípico con los extremos dados entre la DT1 y DT2, dentro de los que estaría la diabetes MODY y el llamado síndrome KPD: Diabetes con tendencia a la cetosis. La Diabetes KPD es el término que representa un síndrome, dado en los pacientes que tienen debut con cetoacidosis, sin cumplir estrictamente el fenotipo clásico de la DT1. Se han propuesto la clasificación A β con 4 subgrupos en función de la presencia de anticuerpos: A y la reserva de célula beta usando niveles de péptido C : β . **Tabla 3** Los β negativos son pacientes delgados y dependientes de insulina con debut temprano y los β + tienen sobrepeso/obesidad con debut más tardío por una buena reserva de célula beta. (27)

Tabla 3

Resumen clasificación A β

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

KPD Ketosis-prone diabetes, A : Anticuerpos, β Función de la célula Beta

Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes en general buscaron clasificar la heterogeneidad de la DT2 agrupando los pacientes por similitud al usar diferentes características clínicas, paraclínicas, fenotípicas y/o genotípicas, y no solo usando enfoque glucocéntrico. El objetivo de los estudios era mejorar la subclasificación de la diabetes para proponer tratamientos diferenciales en los subgrupos; por resistencia/déficit de insulina, complicaciones, progresión de la enfermedad y pronóstico. En la mayoría de los estudios se usaron modelos de estrategias de análisis sistematizados retrospectivos de bases de datos en registros electrónicos y se excluyeron los pacientes clasificados como DT1 y otros tipos de diabetes. (28-31).

Por ejemplo en el estudio de cohorte retrospectiva revisado de 2016, Li y cols. utilizaron un enfoque basado en medicina de precisión con el objetivo de caracterizar la complejidad de una población con DT2 usando una red de registros médicos electrónicos de alta dimensión y datos de genotipo de 11 mil pacientes que permitió identificar 3 distintos subtipos con análisis topológicos. De los tres subtipos resalta el *Subtipo 1* por ser el grupo más joven con IMC , glucosa y H_{1c} más altos y presencia de complicaciones como nefropatía y retinopatía , ambas prevenibles con control metabólico. Mientras que *Subtipo 2* y *Subtipo 3* tienen relación con enfermedad aterosclerótica coronaria/cardiovascular (28). Por otro lado Stidsen J y cols en el 2017 realizaron un estudio transversal para categorizar 4285 pacientes por función de células beta y sensibilidad a la insulina utilizando el modelo (HOMA) para estimar la sensibilidad a la insulina y la función de células beta . Se

identificaron 3 subgrupos de DT2: Insulinopénica 9.7%, Clásica 63.1% e Hiperinsulinémica 27.2%, siendo el último grupo el más obeso y asociado a Enfermedad cardiovascular (29)

En la propuesta de Ahlqvist E y cols del 2018 se analizó una cohorte de aproximadamente 9000 pacientes con diabetes de un año de evolución (fue replicada con otras 3 cohortes Scania Diabetes Registry , All New Diabetics in Uppsala y Diabetes Registry Vaasa), de una cohorte sueca (ANDIS). Se agruparon usando 6 variables clínicas y paraclínicos donde resalta péptido c, anticuerpos GADA (antiglutamato descarboxilasa) e índices HOMA (modelo de evaluación de la homeostasis). Se propusieron 5 subgrupos nuevos *Figura 1*, estables con datos prospectivos a 4 años , en relación a complicaciones y tratamiento , distribuidos así : SAID 6-8% (*Severe autoimmune diabetes*), SIDD 18-20 % (*Severe insulin deficient diabetes*), SIRD 15% (*Severe insulin-resistant diabetes*) , MOD 20-25% (*Mild obesity-related diabetes*) y MARD 39% (*Mild Age-related Diabetes*) Tabla 4. Los grupos SAID y SIDD tenían la Ha1c más alta , debut con CAD fue más frecuente y les habían indicado insulina más frecuentemente. El grupo SIRD, con más resistencia a insulina, tenían el mayor riesgo de disminución de la TFG, tener macroalbuminuria persistente y llegar a estadio terminal incluso con Ha1c normal y estaban recibiendo el mismo tratamiento que los otros grupos . El riesgo, no ajustado, de eventos coronarios y ACV fue más bajo en los grupos SAID, SIDD y MOD, por otro lado el grupo SIDD , con más déficit de insulina, tenían signos más tempranos de retinopatía diabética . Este nuevo agrupamiento describe los grupos SIDD y SIRD como dos

formas diferentes y más graves de DT2 que estarían siendo manejadas de forma tradicional y en quienes sería razonable abordarlos con otros grupos terapéuticos de forma más intensa para prevenir complicaciones . En este agrupamiento no describen datos sobre todas las complicaciones de diabetes, presión arterial ni perfil lipídico pero se destaca la variable HOMA como esencial para replicar la clasificación dado su poder para identificar los pacientes del subgrupo SIRD. Como particularidad se reconoce que la subclasificación de cada paciente puede variar con el tratamiento, particularmente en el Subgrupo SIDD y que los pacientes podrían moverse en las diferentes subclasificaciones (30,32,33).

Es de resaltar que la propuesta de Ahlqvist y cols ha sido evaluada en otras poblaciones. Por ejemplo Zaharia OP y cols en el German Diabetes Study : GDS, (34) , Zou X y cols en población China y de USA (35) y en Japón se reportó SIDD con alto riesgo de retinopatía y en SIRD con riesgo de CKD (36). Una de las validaciones más relevantes a mencionar es la realizada en población de México, teniendo en cuenta que sería la población más cercana a nuestro contexto latinoamericano y a la alta prevalencia de DT2. Ellos usaron un enfoque basado en un software de aprendizaje supervisado que permitió optimizar variables subrogadas para identificar diferentes subgrupos, siendo totalmente diferente en comparación con los europeos. (37)

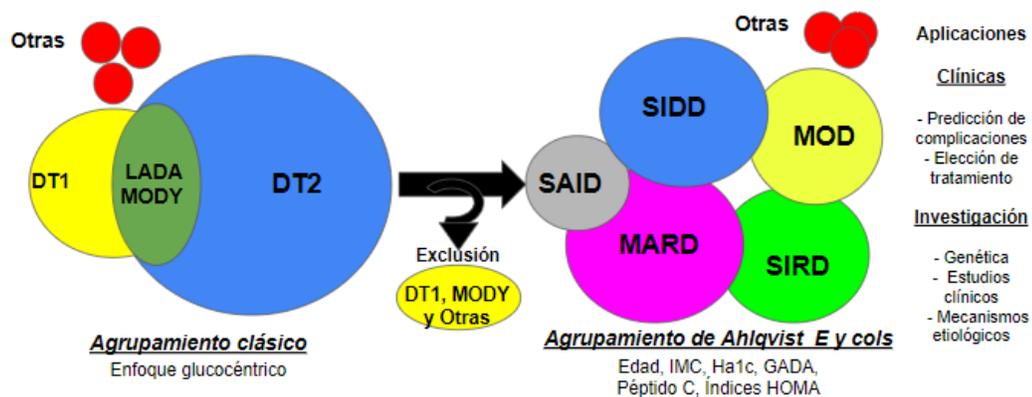


Figura 1 Agrupamiento de Ahlqvist E y cols. Modificado de towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus (32)

Tabla 4

Resumen propuesta de agrupamiento de Ahlqvist E y cols.

Ahlqvist	SAID	SIDD	MOD	SIRD	MARD
Fenotipo	DT1 LADA	DT2	Obeso saludable	Obeso No saludable	Adulto
GADA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Debut	Temprano CAD	Temprano CAD	Temprano	Tardío	Tardío
HOMA	Bajo	Bajo	Intermedio	Muy Alto	Bajo
IMC	Bajo	Sobrepeso	Muy Alto	Muy Alto	Sobre peso
HA1c	Mas Alta	Mas Alta	Cerca	Relativa/ Alta	Cerca

Tratamiento Complicacion Otras	Insulina Retinopatía Neuropatía	Insulina Retinopatía Neuropatía	metas TZD Bajo riesgo	TZD Nefropatía Higado Graso	metas SU Bajo riesgo
---	--	--	---	--	--

SAID: Severe autoimmune diabetes, SIDD:Severe insulin deficient diabetes, MOD:Mild obesity-related diabetes,SIRD:Severe insulin-resistant diabetes, MARD:Mild Age-related Diabetes, GADA: Anticuerpos antiglutamato descarboxilasa , CAD: Cetoacidosis Diabética, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis. Ha1c : Hemoglobina Glicada. IMC : Índice de masa corporal. TZD Tiazolidinedionas. SU Sulfonilureas

En el 2020 Anjana RM y cols analizaron 19000 pacientes indios asiáticos con DT2 de menos de 5 años de evolución. Usaron la edad de diagnóstico, IMC, perímetro abdominal, HA1c, TG , HDL y péptido C ayunas y con carga. Se describieron 4 fenotipos SIDD 26.2 % (severe insulin deficient diabetes), IROD 25.9% (insulin resistant obese diabetes) , CIRDD 12.1% (Combined Insulin Resistant and Deficient diabetes) y MARD 35% (Mild Age-related Diabetes). Los subgrupos SIDD y MARD fueron similares a los reportados por Ahlqvist E y cols y el subgrupo MOD no fue reproducido. Los subgrupos IROD and CIRDD fueron novedosos y únicos para la población india-asiática. El Subgrupo CIRDD se consideró importante por ser un

fenotipo agresivo por coexistencia de déficit y resistencia a insulina, difícil control metabólico, menor edad de debut y altos índices HOMA-B y HOMA IR y el subgrupo IROD tenía IMC, peptido c, HOMAB y HOMA IR altos , ambos con alto riesgo de compromiso renal. No hubo cambios en fenotipos al excluir la variable de Ha1c. (31) Tabla 5

Tabla 5

Resumen propuesta de agrupamiento de Anjana RM y cols

Subgrupo	IROD	SIDD	CIRDD	MARD
Fenotipo	Obesos	Delgados	Agresivo Resistencia y Déficit insulina	Más frecuente
Debut	Tardio	Temprano CAD	Mas Temprano	Tardio
HOMA	Mas Alto	Bajo	Intermedio	Intermedio
Peptido C (ayunas)	Mas Alto	Bajo	Intermedio	Preservado
IMC	Mas Alto	Mas bajo	Intermedio	Moderado Sobrepeso
HA1c (Promedio)	8.3%	10.7%	9.1%	7.2%
Alcance de meta	Tiempo intermedio	Tiempo largo	Tiempo largo	Tiempo corto
Tratamiento	MTN	Rapida/ insulina	Combinado (Insulina y/o ADO)	SU Menos uso de insulina
		Retinopatía Nefropatía	Retinopatía	

Complicaciones Otras condiciones	Nefropatía		Nefropatía TG altos HDL bajo	Bajo riesgo HDL Alto
---	------------	--	------------------------------------	----------------------------

IROD: insulin resistant obese diabetes, SIDD: severe insulin deficient diabetes
 CIRDD: Combined Insulin Resistant and Deficient diabetes , MARD Mild Age-related Diabetes. ADO: Antidiabéticos orales. H_{1c} : Hemoglobina Glicada. IMC : Índice de masa corporal. HOMA: Modelo de evaluación de la homeostasis. CAD: Cetoacidosis Diabética. DT2:Diabetes tipo 2. MTN:Metformina SU: Sulfonilureas. TG:Triglicéridos HDL: Colesterol de alta densidad

Otra propuesta para subclasificar la DT2 fue la de Tao y cols. En un estudio prospectivo aleatorizado usaron monitoreo continuo de glucosa por 24 horas para identificar 4 subgrupos en 900 pacientes hospitalizados sin crisis hiperglucémica. El subgrupo más frecuente fue el de más bajo nivel de glucosa y con menor fluctuación (*LLLFD: Low level and low fluctuation diabetes*) seguido del subgrupo de más alto nivel y fluctuación de glucosa (*HLHFD: High level and high fluctuation diabetes*) . Los subgrupos intermedios fueron (*MLMFD: Moderate level and Moderate fluctuation diabetes*) con moderado nivel y moderada fluctuación y el subgrupo (*MLHFD: Moderate level and high fluctuation*) moderado nivel y alta fluctuación (38) . Tabla 6

Tabla 6

Resumen propuesta de agrupamiento Tao y cols

Subgrupo	LLLFD	MLMFD	MLHFD	HLHFD
Nivel Glucosa	Bajo	Moderada Bajo	Moderado alto	Alto
Fluctuación Glucosa	Menor	Moderada	Mayor	Mayor
Ha1c %	7.2 %	8.6%	8.9%	10.2%
Peptido C	Alto	Preservada	Preservada	Bajo
HOMA	Alto	Alto	Alto	Bajo
Insulina	Menos usuarios	Intermedios	Intermedios	Mas usuarios
Complicacion	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

LLLFD: Low level and low fluctuation diabetes, MLMFD: Moderate level and Moderate fluctuation diabetes, MLHFD: Moderate level and high fluctuation, HLHFD: High level and high fluctuation diabetes. HOMA Modelo de evaluación de la homeostasis Ha1c Hemoglobina Glicada

Finalmente en una cohorte de 700 pacientes, Wesolowska-Andersen y cols, propusieron definir la heterogeneidad clínica de DT2 en una población con 2 años de evolución , un promedio de edad de 62 años, Ha1c 7.6% , IMC 30.4, tratamiento con Metformina y seguimiento a 36 meses. Se agruparon los pacientes con 32 variables clínicas y bioquímicas para definir cuatro subgrupos principales con diferentes perfiles de disfunción glucémica, progresión de la enfermedad, biomarcadores y perfiles genéticos, llamados arquetipos : A,B,C y D (Tabla 7), y doce subgrupos

secundarios intermedios. El Arquetipo A fue llamado “ delgados con déficit de insulina” y se documentaron niveles bajos de proinsulina, glucagon y niveles de glp1. El Arquetipo B fue llamado “ obesos saludable con sensibilidad a la insulina ” con relación genética opuesta al A, con bajos depósitos de grasa hepática , perfil lipídico favorable y creatinina normal con niveles bajos de proinsulina, glucagon y niveles de glp1. El Arquetipo C fue llamado “ obesos con resistencia a la insulina ” con altos depósitos de grasa visceral hepática con hipertrigliceridemia y transaminasas altas. En el aspecto genético se identificó baja relación con pobre función de la célula beta y se documentaron niveles altos de proinsulina, glucagon , niveles de glp1, leptina y tirosina. El Arquetipo D fue llamado “ Severo Global ” y se caracterizó por ser los más jóvenes en edad, IMC alto , alta resistencia a la insulina y progresión rápida. Tenían altos depósitos de grasa visceral hepática, altos niveles de triglicéridos , transaminasas y presión arterial diastólica baja . (39)

Tabla 7 Resumen propuesta de agrupamiento Wesolowska-Andersen y cols

Arquetipo	A Delgados con déficit de insulina	B Obesos saludable sensibilida d a la insulina	C Obesos resistencia a la insulina	D Severo Global
Edad	Mas avanzada	Intermedia	Intermedia	Mas jovenes

IMC	Bajo	Intermedio	Intermedio	Mas alto
Insulina	Alta sensibilidad	Alta Sensibilidad	Alta Resistencia	Alta Resistencia
Progresion	Lenta	Intermedia	Intermedia	Rapida
Ha1c	Mejor control	Intermedio	Intermedio	Mal control
Tratamiento	Menos requerimientos	Requerimiento intermedio	Requerimiento intermedio	Altos requerimientos
Otras características	Colesterol Alto	Perfil lipidico favorable	TG altos Transaminasas altas	TG altos Transaminasas altas

IMC: Indice de masa corporal, Ha1c : Hemoglobina Glicada

El subgrupo más grande fue el arquetipo mixto o intermedio, con 63%, posiblemente relacionado a la heterogeneidad de la DT2, donde están los subgrupos secundarios que combinan los principales. Los subgrupos secundarios que tenían arquetipo A como primario o secundario (AB, AC, BA, CA) se asocia a IMC + progresión lenta y los que tenían B como primario o secundario se asociaron con bajos lípidos. Los C se asocia con hiperinsulinemia y baja resistencia a la insulina al asociarse con D y los D primarios o secundarios tenían más altos niveles de glucosa y/o Ha1c ,progresión rápida y alto uso de medicamentos,excepto en combinación con A. Las combinaciones con progresión más rápida fueron los DB,BD y CB. (39)

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica narrativa se revisaron 19 artículos en total que fueron elegidos con la intención de actualizar los conocimientos en el área de clasificación de diabetes. El propósito de estos estudios fue proponer estrategias para mejorar la subclasificación de la diabetes, mejorar enfoques terapéuticos en los diferentes grupos con el fin de prevenir complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico. En la mayoría de los estudios se usaron modelos de estrategias de análisis sistematizadas retrospectivas de bases de datos de registros electrónicos: y se excluyeron los paciente clasificados como DT1, LADA y otros tipos de diabetes. (28-31).

De los artículos elegidos, los # 6 estudios de cohortes originales tuvieron en cuenta variables demográficas, clínicas y paraclínicas similares, siendo las más utilizadas: edad, edad y forma del debut de la enfermedad, IMC, perímetro abdominal, función de la célula Beta y sensibilidad a la insulina por medio de péptido C e índices HOMA, control glicémico por H_{1c}, anticuerpos GADA y perfil lipídico entre otras, se buscaba abordar integralmente la heterogeneidad de la diabetes tipo 2 agrupando los pacientes por similitudes al usar diferentes características mencionadas y no solo usando enfoque glucocéntrico.(28-31) Actualmente en las guías no recomiendan de rutina las variables: Péptido C, insulina sérica, anticuerpos GADA o el cálculo del índice HOMA para el diagnóstico ni para la clasificación de

diabetes. La glucosa y la hemoglobina glicada, sumada a variables demográficas, son las herramientas principales para el diagnóstico.(1)

En todos los estudios revisados en este proyecto de investigación y en las validaciones mencionadas, se tuvieron en cuenta variables generales como : edad en el momento del estudio, edad y forma de debut de la enfermedad, glucosa y/o H_{1c} , fenotipo, donde resalta la insulinopenia con déficit de insulina y/o hiperinsulinemia con resistencia a la insulina y la relación con los tratamientos requeridos (24,28-31)(34-37)(40-45). De estas variables generales destaca *la edad del debut* ,debido a que la DT1 generalmente tiene debut en niños y jóvenes, la Diabetes LADA tiene debut en menores de 50 años y la DT2 generalmente tiene un debut en adultos mayores de 50 años , y también destaca *la forma del debut de la diabetes*, debido a que en general la DT1 generalmente tienen debut con crisis hiperglucemia , la DT2 generalmente tiene un inicio insidioso y la Diabetes LADA , siendo un forma intermedia se podría presenta de ambas formas.Es de aclarar que estas variables por sí solas no son suficiente para definir el tipo de diabetes, pero sumadas a otras variables ya mencionadas en los estudios permite perfilar el paciente y subclasificar la diabetes.

La variable de *índice HOMA* fue una de las destacadas, se refiere a la sigla en inglés para “modelo de evaluación de la homeostasis” de glucosa. Corresponde a un índice que permite evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) o la actividad del páncreas (HOMA-BETA) (45,46). Para calcularlo se requiere glucemia e insulina sérica y se obtiene multiplicando el valor de glucemia e insulinemia y dividiéndolo

entre una constante (47), valores altos denotan resistencia. La variable *HOMA* se propone como una variable ideal y relevante por que permite identificar con certeza y en un momento dado la resistencia a la insulina y/o la actividad de la célula Beta. Está limitado su uso, debido a la necesidad de contar con insulina sérica, que es una prueba que no está recomendada en las guías de forma rutinaria. (1) . En los artículos consultados en esta revisión , el índice HOMA fue esencial, dado su poder para identificar los pacientes del subgrupo *SIRD*: pacientes con más resistencia a insulina, mayor riesgo de disminución de la TFG y de tener macroalbuminuria persistente y llegar a estadio terminal incluso con Halc normal (30,34) candidatos a terapias con evidencia en protección renal como iSGLT2 y/o aGLP1, y también lo fue para el subgrupo *SIDD*: pacientes con déficit de insulina , más riesgo de retinopatía (30) y/o neuropatías (34) y candidatos en consecuencia a manejo temprano diferencial, tanto terapéutico, con insulina, como también en la identificación/prevenición de dichas complicaciones en un acercamiento a la medicina de precisión . En la subclasificación de Wesolowska-Andersen y cols se usaron los índices Matsuda y Stumvoll para identificar la sensibilidad a la insulina

En los artículos consultados en esta revisión , la variable *Péptido C* es importante y relevante porque permitió discriminar la actividad de la célula Beta y/o la resistencia a la insulina , sumado a el índice HOMA. Por ejemplo en el estudio de Anjana RM y cols en población india-asiática (31) el subgrupo *SIDD* tenía el péptido C , HOMA-B y HOMA-IR bajos y tardó más tiempo en alcanzar la meta a pesar de ser los más usuarios de insulina, el Subgrupo *CIRDD* fenotipo *agresivo* tenía altos niveles

péptido C, HOMA-B y HOMA IR con difícil control metabólico y alto riesgo, y el subgrupo IROD tenía péptido c, HOMAB y HOMA IR altos con alto riesgo de compromiso renal. Por otro lado Balasubramanyam A. y col en su propuesta de diabetes KPD resalta 4 subgrupos en función de la presencia de anticuerpos y la reserva de célula beta usando niveles de péptido C : Clasificación A β (27) y Tao y cols suman el péptido C a otras variables tomadas de monitoreo continuo de glucosa, logrando definir el subgrupo *LLLFD: Low level and low fluctuation diabetes*, subgrupo de más bajo nivel y fluctuación de glucosa con péptido C y HOMA altos y el subgrupo *HLHFD: High level and high fluctuation diabetes*, subgrupo de más alta nivel y fluctuación de glucosa con péptido C bajo , HOMA más bajos y candidatos a uso temprano de insulina (38). En la subclasificación de Wesolowska-Andersen y cols, no solo usaron el péptido c sérico en ayunas sino que también tuvieron en cuenta péptido C urinario y su relación con creatinina sérica, esto permitió separar los arquetipos A y B, sensibles a insulina y con poca reserva de célula beta, de los arquetipos C y D, resistentes a insulina y con reserva de celular beta (39). En el estudio realizado por Bello-Chavolla con variables surrogadas fue posible reproducir 4 de los subgrupos de ANDIS sin tener en cuenta la variable de péptido C pero si teniendo en cuenta los índices HOMA (37). En la actualidad el uso del péptido C está limitado, debido a no ser una laboratorio estandarizado, ser una prueba que no está recomendada en las guías de forma rutinaria (1) y la interpretación de los resultados requiere experiencia clínica .

Los anticuerpos *GADA* son los más sensibles y específicos para identificar un contexto autoinmune en los pacientes con diabetes (48), sin embargo no sería útil en poblaciones con baja prevalencia de diabetes tipo 1/LADA (49) y se han documentado resultados positivos en pacientes sin diabetes y bajo riesgo de desarrollarla (50). Su uso no está recomendado de rutina, debido a no ser un laboratorio adecuadamente estandarizado(1). En los artículos consultados y validaciones mencionadas en esta revisión los anticuerpos *GADA* fueron tenidos en cuenta en los estudios de cohorte , siendo una variable fundamental para definir los subgrupos SAID y los subgrupos de la Clasificación A β (24,27,30,36).En otros estudios (28-31) (35,37,38) los pacientes con *GAD* positivo fueron excluidos en el contexto de la definición de DT1 / LADA, para continuar el análisis con los pacientes DT2. En una propuesta de algoritmo de subclasificación de diabetes, parece fundamental identificar inicialmente los pacientes con diabetes MODY o diabetes de fenotipo autoinmune usando los anticuerpos *GADA* pero teniendo en cuenta sus limitaciones.

Tabla 8

Subgrupos de riesgo cardiovascular Severo

Subgrupo de riesgo cardiovascular	
<u>Autores</u>	<u>Fenotipo Agresivo</u>

Stidsen y cols	Hipeinsulinemia
Li y cols	Subtipos 2 y 3
Ahlqvist y cols	SIDD y SIRD
Anjana y cols	CIRDD
Tao y cols	HLHFD
Wesolowska-Andersen y cols	Arquetipo D

SIDD: severe insulin deficient diabetes SIRD: Severe insulin-resistant diabetes,
 CIRDD: Combined Insulin Resistant and Deficient diabetes, HLHFD: High level and
 high fluctuation diabetes.

De las cohortes evaluadas podemos resaltar el hallazgo en común de subgrupos clasificados como los más agresivos, que tendrían necesidades especiales y serían candidatos a intervenciones tempranas bien sea con determinadas moléculas y/o tecnologías, y por otro lado también se anota el hallazgo de subgrupos con menos agresividad en el comportamiento, complicaciones y probablemente necesidades farmacológicas más básicas. Tabla 8. Esto hacia la medicina de precisión es un avance fundamental, debido a que la identificación de estos grupos permitiría

establecer estrategias gubernamentales con la necesidad de crear cohorte de manejo en centros especializados con la posibilidad de romper las barreras hacia el uso de tratamientos y tecnologías de cara a la prevención de complicaciones vasculares. Se propone una tabla comparativa entre la clasificación clásica y la nueva, teniendo en cuenta ventajas y desventajas de ambas. Tabla 9.

Tabla 9

Comparación de la clasificación de Diabetes

Comparación de la clasificación de Diabetes		
Característica	Clasificación	
	<i>Clásica</i>	<i>Nuevas</i>
Número de categorías	5	8
Número de variables	5	9
Complejidad	Baja	Alta
Especificidad	Baja	Alta
Individualización por Riesgo de complicaciones	Poca	Alta
Individualización del tratamiento	Poca	Alta

* Categorías: Clásica: DT1, DT2, Otras, Secundarias y Gestacional.

Nuevas: MODY, DT1, LADA, SAID SIDD, MOD,SIRD, MARD

**Variables: Clásica: Glucosa/Ha1c, edad, edad debut,IMC, A.Familiar

Nuevas: Glucosa/Ha1c, edad, edad debut,IMC, A.Familiar, Péptido C,GADA,
Insulina sérica, Índice HOMA

La subclasificación de diabetes de Ahlqvist E y cols (30) parece ser la más apropiada y aplicable en la práctica clínica. Las variables clínicas y paraclínicas son las más cercanas a la realidad en la práctica médica y la identificación de los subgrupos con más riesgo permitiría implementar tratamientos individualizados más tempranos para preservar la función de la célula beta, prevenir complicaciones vasculares y disminuir los gastos de los sistemas de salud. Esta subclasificación ya ha sido validada en cohortes de Alemania (German Diabetes Study : GDS) (34) , US / China (35), Indi-asiáticos (40,41,42,43) y México (37). Ya se han realizado estudios en otras cohortes referentes de diabetes, como la del estudio ORIGIN, donde se encontró que la categoría SIDD tienen mejor respuesta a la insulina Glargina vs MARD (51), DEVOTE, LEADER, SUSTAIN-6 (52).

A continuación se hace una propuesta algorítmica que integra las variables que se consideraron más relevantes con una propuesta de tratamiento según la subclasificación . Se sugiere iniciar con la edad de debut del paciente en el contexto de IMC y complementado con los estudios ideales : HA1c, GADA, Péptido C, insulina basal, Creatinina, albuminuria y Perfil lipídico. Al contar con el péptido C y los anticuerpos GADA en el contexto de una edad temprana dada deben realizarse las escalas de puntaje para Diabetes MODY , posteriormente prueba genética, o establecer un posible diagnóstico de Diabetes tipo 1 / LADA. Finalmente en un escenario ideal , se deben calcular los índices HOMA que permitirán establecer un contexto de Resistencia vs Sensibilidad a la insulina que sumado a las variables mencionadas permitiría perfilar al paciente en una de las clasificaciones propuestas.

Figura 2. Es de resaltar que la variable de edad de debut considerado el momento ideal para aplicar el algoritmo, no aplicaría totalmente en el paciente ya conocido de más larga evolución que sería un escenario más cercano a la realidad de la vida real.

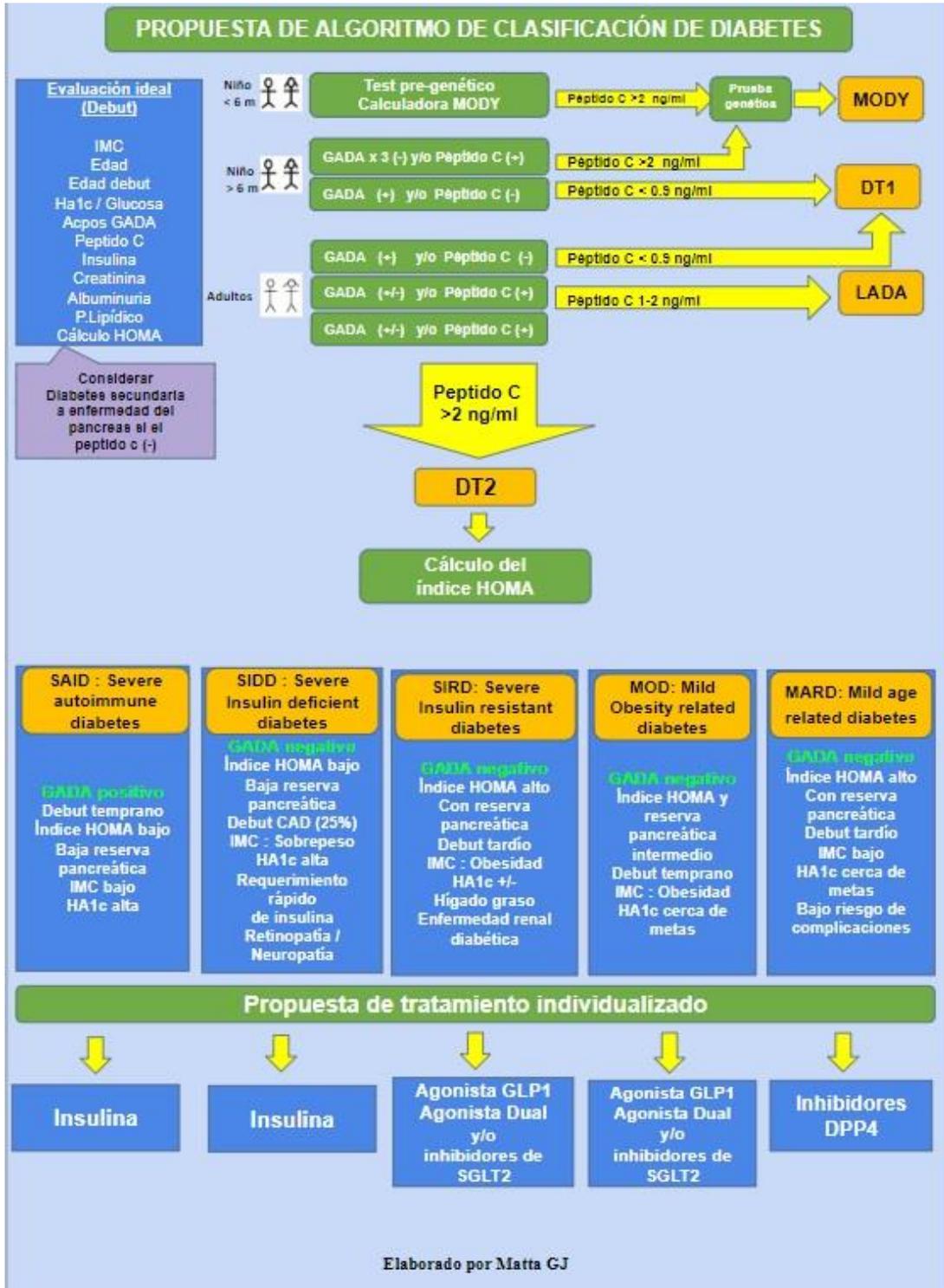


Figura 2. Propuesta de algoritmo de clasificación de diabetes.

Se debe reconocer la gran heterogeneidad y lo complejo de la DT2 en los intentos de estandarizar las subclasificaciones de diabetes, lo que ha generado diferentes estrategias con diferentes resultados y hallazgos. Las *limitaciones* en esta revisión bibliográfica narrativa es que se evaluaron cohortes retrospectivas que en su mayoría usaron variables paraclínicas que no son utilizadas ni recomendadas en la práctica clínica de rutina en el momento del diagnóstico de *todas* las diabetes, entre ellas están péptido c, anticuerpos GADA, índice HOMA que requiere insulina sérica e incluso se usó monitoreo continuo de glucosa, que es una ayuda indicada por las guías en situaciones especiales. Hubo uno de los estudios que utilizó 32 variables (39), entre paraclínicas y clínicas, que identificó 4 subgrupos llamados arquetipos, donde llamó la atención la identificación del subgrupo más grande llamado Arquetipo mixto debido a que no fue posible categorizarlos en los otros arquetipos principales y fue necesario realizar una subclasificación secundaria con la combinación de los arquetipos principales. Esto tendría lecturas diferentes; el uso de más variables no necesariamente mejora la subclasificación en grupos homogéneos de DT2 haciendo aún más complejo el proceso o las variables más frecuentes usadas en la mayoría de los estudios podría ser limitado en la representación de la heterogeneidad de la DT2.

IV. CONCLUSIONES

Un oportuno diagnóstico y una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico de los pacientes, previene complicaciones y disminuye los gastos de los sistemas de salud. La clasificación actual propuesta por la ADA no ha cambiado en la última década, y las variables clásicas propuestas en la guía no son suficientes para subclasificar los diferentes fenotipos de la DT2. En los artículos consultados en este trabajo de investigación se usaron conjuntamente variables demográficas, paraclínicas, clínicas y genéticas en las cohortes retrospectivas de poblaciones con DT2 que permitió la identificación de los diferentes subgrupos, su relación con determinadas complicaciones y proponer tratamientos individuales ideales.

De los estudios consultados en esta revisión, resalta el realizado en la cohorte ANDIS por Ahlqvist E y cols con sus respectivas validaciones posteriores a nivel mundial. Desde el punto de vista clínico y práctico, sería la propuesta más aplicable a la vida real por tener las variables demográficas y paraclínicas más disponibles en un programa de diabetes y permitiría individualizar mejor la subclasificación de DT2.

Una de las dificultades relacionadas con la implementación de las nuevas propuestas de agrupamiento a la hora de la subclasificación de la diabetes, sería la necesidad de adicionar estudios como *péptido c*, *anticuerpos GADA e insulina sérica* para el cálculo HOMA, ya que son estudios de laboratorio que *no* son recomendados de rutina y actualmente existe variabilidad entre los laboratorios, barreras por costos y desconocimiento en la interpretación. Otra limitación es que los estudios se

realizaron con pacientes que tenían tiempos de evolución de la enfermedad relativamente cortos, y teniendo en cuenta que los pacientes tienen progresión natural de la enfermedad, las variables y, por lo tanto, las subclasificaciones podrían variar en el tiempo. Una vez sean estandarizados los subgrupos de clasificación de DT2 y se comience a implementar en la práctica clínica, el proceso de clasificación va a ser más complejo, sin embargo, la integración de todas las variables va a permitir una mayor precisión en la identificación de tratamientos adecuados, prevención de complicaciones y disminución de costos para el sistema de salud.

Los escenarios posibles que podrían ser contemplados en la progresión de investigación de la subclasificación de DT2, serían las validaciones en poblaciones específicas como Suramérica, el uso de variables subrogadas y/o incluyendo pacientes con una evolución más larga de la enfermedad. La inteligencia artificial aplicada a este escenario va a permitir integrar todos los hallazgos disponibles, cerrar las brechas en datos, algoritmos y sesgos, con la generación de herramientas sencillas de fácil uso en la consulta médica.

V. BIBLIOGRAFIAS

1. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2023. The journal of clinical and applied research and education. 46 (Suppl. 1):S158–S190 | <https://doi.org/10.2337/dc23-S010>
2. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. Health Aff (Millwood) 2009;28:75–85. DIABETES.ORG/DIABETESCARE JANUARY 2018
3. Vargas-Uricoechea y compañía. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. Clin Invest Arterioscl 2016;28:245-56
4. IDF Diabetes Atlas . 10th Edition . International Diabetes Federation, 2021 .
.www.diabetesatlas.org
5. World Health Statistics, 2022 Global Health Indicators.
6. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, et al. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados Nacionales; 1.a edición. Bogotá, 2009.[consultado 18 Nov 2015].
7. Situación de la enfermedad renal en Colombia 2019. Cuenta de alto costo Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, (2020)
8. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43:1617–1635

9. Mahajan A, Taliun D, Thurner M et al (2018) Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 50: 1505–1513
10. Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A (2019) Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev* 40:1500–1520
11. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013;36:908-13.
12. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
13. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3896-3902.
14. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 2002;51(6):1754-1762.
15. Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):615-622.

16. Liu L, Li X, Xiang Y, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China study 3). *Diabetes Care*. 2015;38(1):16-21
17. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 11 October 2021 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/dci21-0043
18. Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T; Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and genetic characteristics of non-insulin-requiring glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: a nationwide survey in Japan. *PLoS One* 2016;11:e0155643.
19. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S et al (2020) Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. *Diabetes Care* 43: 82–89
20. Ellard S, Colclough K, Patel KA, Hattersley AT (2020) Prediction algorithms: pitfalls in interpreting genetic variants of autosomal dominant monogenic diabetes. *J Clin Invest* 130:14–16

- 21.Schwartz and Associates. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the b-Cell–Centric Classification Schema. *Diabetes Care* 2016;39:179–186 | DOI: 10.2337/dc15-1585
- 22.Matta-Herrera y cols. GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects?. *Artículo de Revisión Med Int Méx.* 2018 julio-agosto;34(4):601-613.
- 23.Chung W, Erion Karel , Florez J. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2020) 63:1671–1693
- 24.Gouda P et al. Clinical phenotypes in patients with DT2: Characteristics , cardiovascular outcomes AND treatment strategies. *Current Heart Failure Reports* 2021
- 25.Sharma A, Ofstad AP, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, et al. Patient phenotypes and SGLT-2 inhibition in type 2 diabetes: insights from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *JACC: Heart Failure.* 2021.
- 26.Ernande L, Audureau E, Jellis Christine L, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1704–16.
- 27.Ashok Balasubramanyam . Defining and classifying New subgroups of Diabetes. *Annu. Rev. Med.* 2021. 72:63–74
- 28.Li et al . Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity.*Sci Transl Med.* 2015 October 28; 7(311): 311ra174

29. Stidsen J, Henriksen J, Olsen M et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34:e3005. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3005>
30. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki 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* 2018; 6: 361–69
31. Anjana RM, Baskar V, Nair ATN, et al. Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: The INSPIRED Study. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001506
32. Ahlqvist E. et al. Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology* (2021) 252, R59–R70
33. Deutsch et al. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia* (2022) 65:1758–1769.
34. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, et al.; German Diabetes Study Group. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:684–694
35. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:9–11
36. Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, Tanaka K, Masuzaki H, Watanabe T, Asahi K, et al. 2020 Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese

retrospective cohort study. *Journal of Clinical Medicine* 9 2083

37. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Rojas R, Mehta R, CruzBautista I, Hernández-Jiménez S, et al. 2020 Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 8 e001550

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

39. Wesolowska-Andersen et al. Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT STUDY. *Cell Reports Medicine* 3, 100477 January 18, 2022

40. Zou X, Zhou X, Zhu Z & Ji L 2019 Novel subgroups of patients with adult onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 7 9–11

41. Li X, Yang S, Cao C, Yan X, Zheng L, Zheng L, Da J, Tang X, Ji L, Yang X, et al. 2020 Validation of the Swedish diabetes re-grouping scheme in adult-onset diabetes in China. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105 dga524

42. Prasad RB, Ahlqvist E & Groop L 2019 Heterogeneity of diabetes – an Indian perspective. *Diabetes and Metabolic Syndrome* 13 3065–3067

43. Xiong XF, Yang Y, Wei L, Xiao Y, Li L & Sun L 2021 Identification of two novel subgroups in patients with diabetes mellitus and their association with clinical outcomes: a two-step cluster analysis. *Journal of Diabetes Investigation* 12 1346–

1358

44.Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, Parikh M, Shah M, Phatak S, Käräjämäki A, et al. 2022 Subgroups of young type 2 diabetes in india reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia* 65 65–78

45.Polack F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. Volume 27, Issue 2, March 2016, Pages 171-178.

46.Radziuk J. Evaluación del modelo homeostático y sensibilidad / resistencia a la insulina. *Diabetes* 2014 Jun; 63 (6): 1.850 - 1,854.

47.García C, Labrac Aranda P , Bordón Poderoso C , Muñoz Hinojosa M , Boxó Cifuentes JR. C, et al - HOMA como herramienta para la decisión en diabetes. valoración de su aplicación en atención primaria. *Med fam Andal* Vol. 22, Nº. 1, enero-abril 2021

48.Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):638-650.

49.Jones AG et al. Latent autoinmmune diabetes of adult (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoinmmune (type 2) diabetes. *Diabetes care* 2021;44:1243-1251

50. Banerjee P, Khan NZ, Singh ST, Singh N, Qamar I. Latent autoimmune diabetes in adults: complication, management and treatment modalities. *Endocrinol Metab Int J.*2019;7(3):67-72.

51. Pigeyre M, Hess S, Gomez MF et al (2022) Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia* 65(1):206–215

52. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1537–47.