

## Revisión

# Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa

Gabriel Jaime Matta Herrera  <sup>1, 2</sup>, Miguel Mendoza-Fuentes <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Peruana Cayetano Heredia, San Martín de Porres, Perú

<sup>2</sup>Asociación Latinoamericana de Diabetes, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Matta Herrera GJ, Mendoza-Fuentes M. Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e870. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.870>.

Recibido: 20/Enero/2024

Aceptado: 04/Junio/2024

Publicado: 13/Agosto/2024

## Resumen

**Contexto:** según datos de la Federación Internacional de Diabetes (*IDF*, según sus siglas en inglés) correspondientes al año 2021, tres de cada cuatro pacientes con diabetes viven en países de bajos o medianos ingresos y se espera que el número de individuos alcance los 783 millones para el año 2045. La diabetes fue la causa de muerte del 12,2 % de las personas en el mundo para el año 2021 y, actualmente, los países con mayor número de personas que padecen diabetes son China, India y Estados Unidos. En América del Sur, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia. El manejo integral de la diabetes es recomendado en las guías y los programas de abordaje interdisciplinario que buscan un adecuado control, con disminución de hipoglucemias, de complicaciones y generación de autocuidado. La clasificación de la diabetes es un pilar fundamental en el abordaje terapéutico, pronóstico y posibles complicaciones.

**Objetivo:** se realizó una revisión bibliográfica narrativa de la clasificación de la diabetes y sus características.

**Metodología:** se realizó una búsqueda de artículos indexados entre los años 2016 y 2022, en los buscadores Pubmed, Embase, Science Direct y Scopus.

**Resultados:** se encontraron un total de 45 artículos y se seleccionaron 19 por conveniencia.

**Conclusión:** una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico, previene complicaciones y disminuye los gastos. La clasificación de la Asociación Americana de Diabetes y las variables propuestas no son suficientes para subclasificar los fenotipos de la diabetes *mellitus* tipo 2. El uso de más variables en la subclasificación generará un proceso más complejo, pero permitirá una mejor precisión en tratamientos, prevención de complicaciones y disminución de costos.

**Palabras clave:** diabetes, clasificación, fenotipo, insulina, algoritmo, anticuerpos, péptido C.

## Destacados

- Una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico, previene complicaciones y disminuye los gastos.
- La clasificación de la ADA y las variables propuestas no son suficientes para subclasificar los fenotipos de la DT2.
- El uso de más variables en la subclasificación generará un proceso más complejo, pero permitirá una mejor precisión en tratamientos, prevención de complicaciones y disminución de costos.

 **Correspondencia:** Gabriel Jaime Matta Herrera, carrera 43a #16 sur-47, consultorio, Doks Medical Coworking, Medellín, Colombia. Correo-e: [gabriel.matta@upch.pe](mailto:gabriel.matta@upch.pe)

## New proposals for the classification of diabetes: A narrative review

### Abstract

**Background:** According to data from the International Diabetes Federation (IDF) in 2021, 3 out of every 4 patients with diabetes live in low- or middle-income countries and the number of individuals is expected to reach 783 million by 2045. Diabetes was the cause of 12.2% of mortality in the world and the countries with the highest number of people with diabetes are China, India and the United States. In South America, Brazil occupies first place, followed by Mexico and Colombia. The integral management of diabetes is recommended in the guidelines and the interdisciplinary approach programs seek adequate control, with a reduction in hypoglycemia, complications and generation of self-care. The classification of diabetes is a fundamental pillar in the therapeutic approach, prognosis and possible complications.

**Purpose:** A narrative bibliographic review of the Diabetes Classification and its characteristics was carried out.

**Methodology:** In this research project, a search was carried out for indexed articles from the years 2016 to 2022 in the Pubmed, Embase, Science direct and Scopus search engines.

**Results:** A total of 45 articles were found and 19 were selected by convenience.

**Conclusion:** An adequate classification of diabetes improves the prognosis, prevents complications and reduces expenses. The ADA classification and the proposed variables are not sufficient to subclassify T2D phenotypes. The use of more variables in the subclassification will generate a more complex process, but will allow better precision in treatments, prevention of complications and reduction of costs.

**Keywords:** Diabetes, Classification, Phenotype, Insulin, Algorithm, Antibodies, Peptide C.

### Highlights

- Proper classification of diabetes improves prognosis, prevents complications, and decreases costs.
- The ADA classification and the proposed variables are not sufficient to subclassify the phenotypes of T2DM.
- The use of more variables in subclassification will generate a more complex process, but will allow better accuracy in treatments, prevention of complications and cost reduction.

## Introducción

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 *IDF*, correspondientes al año 2021, tres de cada cuatro pacientes con diabetes viven 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.

Con relación a la mortalidad, la diabetes fue la causa de 6,7 millones de muertes en el año 2021, lo que correspondió a un 12,2% (personas entre 20 y 79 años) y, actualmente, los países con mayor número de personas con diabetes son China, India

y Estados Unidos. En América del Sur, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia, este último país aporta con una prevalencia de entre el 8% y el 10%, y los estudios evidencian más de tres millones de personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2), con el quinto lugar en mortalidad en esta región (1-4). Adicionalmente, se reportó un 52% de control metabólico y no se aportaron datos con relación a la clasificación de la diabetes. De las complicaciones vasculares en diabetes, destacan la enfermedad renal diabética (ERD), presente en el 12,6% de los pacientes y la enfermedad coronaria, presente en el 14,6% de los pacientes (4-7). Por su parte, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda con respecto a la clasificación de la diabetes, las categorías mencionadas en la tabla 1 (1).

Tabla 1. Clasificación clásica de diabetes

Tipo de diabetes	Contexto fisiológico	Hallazgo clínico
Diabetes tipo 1	Destrucción autoinmune	Déficit 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
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

Fuente: modificado de (1).

La DT2 corresponde al 90% de los casos de 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 o intervención quirúrgica, es recomendado (1, 4), aunque un porcentaje de pacientes podría requerir insulina de forma permanente 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 diabetes tipo 1 (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 causan la pérdida absoluta de la secreción de la insulina (1). Es importante aclarar que la diabetes autoinmune latente del adulto, LADA (en inglés, *latent autoimmune diabetes in adults*) no tiene una categoría independiente y que en la clasificación propuesta por la ADA, todas las formas de diabetes mediadas por la destrucción autoinmune 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, ya que se presenta en adultos y estos 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 las células beta (11). Los anticuerpos GADA (en inglés, *glutamic acid decarboxylase antibodies*) son el marcador más sensible en DT1 y LADA (12). 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 seis meses posteriores (13-16) y, con relación al péptido C, se reconoce que es un estudio de laboratorio con una considerable

variabilidad entre los resultados, y actualmente no es recomendado solicitarlo como de rutina. Las dificultades en la identificación oportuna y la discriminación de las diabetes usando algoritmos, criterios clínicos, anticuerpos *GADA* y péptido *c*, como marcador de la función residual de las células beta (17–18), ha 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 que comienza en la madurez de los jóvenes, *MODY* (en inglés, maturity onset diabetes of the young), desarrollada por defecto en un solo gen, corresponde al 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 el 80% de los pacientes con *MODY* se han diagnosticado erróneamente como tipo 1 o tipo 2 y, por tanto, permanece subdiagnosticada, pero es un buen ejemplo de la medicina de precisión con 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, la presencia de complicaciones y la 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*, 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, tres de cada cuatro pacientes con diabetes vive en países de bajos o medianos ingresos, y se espera que el número de individuos con la enfermedad alcance más de 783 millones para el año 2045. En la actualidad, 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 que saben que la tienen no lleva un adecuado control

de la enfermedad; además, 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, por lo tanto, una disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal, trasplante y mortalidad por eventos vasculares.

Las guías y los consensos de expertos con relación a la clasificación de la diabetes proponen que los pacientes sean agrupados en DT1 (incluida la de tipo *LADA*), DT2, 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 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 relación del tipo de diabetes está ampliamente establecida 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.

## Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos con la intención de hacer una revisión bibliográfica narrativa con los términos MESH, seleccionados en los buscadores Pubmed, Embase (febrero del 2023), Science Direct y Scopus (abril del 2023). Se encontraron 45 artículos de los que se excluyeron 26 artículos por duplicados y por no considerarse del tema de interés, así, se

eligieron 19 artículos entre los años 2016–2022 que correspondieron con el tema de interés: 13 revisiones bibliográficas narrativas y 6 trabajos originales de cohortes retrospectivas.

## Resultados

### Revisiones bibliográficas

En los artículos revisados, desde el año 2016, Schwartz *et al.* ya resaltaron la necesidad de replantear la clasificación de diabetes y propusieron un enfoque algorítmico que comienza desde los mecanismos y la velocidad de la destrucción de la célula beta, en un contexto que debe tener en cuenta vías metabólicas, resistencia a la insulina (IR, según sus siglas en inglés), predisposición genética/ambiental y actividad inflamatoria inmunológica. Estos investigadores consideran que el tratamiento ideal debe ser con base en la combinación de medicamentos que actúen no solo en el mayor número de vías de producción de hiperglucemia del onceno atroz, sino también con efectos adicionales en preservación de la célula beta, prevención de hipoglucemias, peso y reducción de riesgo cardiovascular (21–22).

En el Consenso ADA–EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) del año 2020, se reconoce el diagnóstico y el tratamiento de la MODY, como un punto de partida en la intención de la medicina de precisión. Además, validan la necesidad de promover la investigación alrededor de la DT1 y DT2 para fortalecer los procesos relacionados con el diagnóstico, la subclasificación, el tratamiento, la prevención de complicaciones e incluso de la enfermedad (23).

Gouda *et al.*, en el año 2021, hacen una revisión y recopilación de los fenotipos de subclasificación de DT2, los perfiles de riesgo cardiovascular y el impacto de los tratamientos y reconocen la necesidad de tener en cuenta las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas y los perfiles genéticos, para no solo agrupar sino también perfilar al paciente hacia su tratamiento ideal. Se resalta el fenotipo cardiaco 1, 2 y 3 (tabla 2),

validado con 7000 pacientes del estudio Empa-reg, y otros relacionados con características demográficas, clínicas y paraclínicas (24–26), los cuales se muestran a continuación:

**Fenotipo autoinmune** se refiere a los tipos LADA con GADA, ambos positivos: jóvenes con debut temprano en contexto de cetoacidosis diabética (CAD), bajo índice de masa corporal (IMC), pobre control metabólico y riesgo de retinopatía.

**Fenotipos relacionados a insulina** para referirse al fenotipo de insulinopenia con baja secreción de insulina, pobre control, debut con CAD y riesgo de retinopatía, y el fenotipo de resistencia a la insulina con alto IMC, hígado graso y riesgo alto de enfermedad renal diabética o evento cardiovascular.

**Fenotipo de obesidad leve**, sería el obeso leve sin resistencia a la insulina con alto riesgo de falla cardiaca e hipoglucemia.

**Fenotipo relacionado con la edad**, representa principalmente la mujer con edad avanzada, con una evolución benigna, con relación al control y a las posibles complicaciones.

**El fenotipo basado en género** representa a la mujer joven con IMC bajo, lipoproteína de baja densidad (LDL) alta y presencia de accidente cerebrovascular (ACV)/ enfermedad arterial periférica (EAP).

En el artículo de revisión bibliográfica, realizado por Balasubramanyam (27), se resalta que la precisión de la subclasificación podría ser más acertada al considerarse como un espectro fenotípico con los extremos dados entre la DT1 y la DT2, dentro de los que estaría la MODY y la diabetes con tendencia a la cetosis (síndrome KPD, en inglés: *Ketone-Prone Diabetes*), término dado en los pacientes que tienen debut con cetoacidosis sin cumplir estrictamente el fenotipo clásico de la DT1. Se propone la clasificación A $\beta$  con cuatro subgrupos en función de la presencia de anticuerpos y la reserva de células beta, usando niveles de péptido C (27) (tabla 3).

**Tabla 2.** Resumen propuesta de agrupamiento por fenotipo cardiaco

Fenotipo cardiaco			
Fenotipo	Fenotipo 1	Fenotipo 2	Fenotipo 3
Grupo	Jóvenes	Los más adultos	Hombres
Índice masa VI	Bajo	Alto	Más alto
Radio E/e VI	Bajo	Alto	Más alto
FEVI	Alta	Baja	Más baja
IMC	29,6	31,1	29,9
Factores de riesgo	HTA y tabaquismo	HTA, dislipidemia y tabaquismo	HTA y tabaquismo
Complicaciones	No complicaciones	Falla cardiaca	Retinopatía, neuropatía o falla cardiaca
Riesgo de mortalidad	Bajo	Alto	Alto

**Nota:** VI: ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del VI, IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, Radio E/e: presión de llenado del ventrículo izquierdo.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 3.** Resumen clasificación A $\beta$ 

KPD	Subclasificación	Fenotipo	Clínicas
20 %	A+ $\beta$ - (like DT1)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
10 %	A+ $\beta$ + (DT1 lenta: LADA)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (+)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina
20 %	A- $\beta$ -	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
50 %	A- $\beta$ + (like DT2)	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina

**Nota:** KPD: Ketosis-prone diabetes, A: anticuerpos,  $\beta$ : función de la célula beta.

**Fuente:** elaboración propia.

## Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes en general buscaron clasificar la heterogeneidad de la DT2, agrupando a los pacientes por similitud, al usar diferentes características clínicas, paraclínicas, fenotípicas o genotípicas, y no solo usando un enfoque glucocéntrico. El objetivo de estos 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 a los pacientes clasificados como DT1 y otros tipos de diabetes (28-31).

Por ejemplo, en el estudio de cohorte retrospectiva revisado del año 2016, Li *et al.* 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 11.000 pacientes, lo que permitió identificar tres distintos subtipos con análisis topológicos. De los tres subtipos resalta el subtipo 1, por ser el grupo más joven con IMC, glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c) con niveles más altos y presencia de complicaciones como nefropatía y retinopatía, ambas prevenibles con control metabólico; mientras que el subtipo 2 y el 3 tienen relación con la enfermedad aterosclerótica coronaria/ cardiovascular (28).

Por otro lado, Stidsen *et al.*, en el año 2017, realizaron un estudio transversal para categorizar a 4285 pacientes por función de células beta y sensibilidad a la insulina, utilizando

el modelo homeostático (en inglés, homeostatic model assessment: *HOMA*) para estimar la sensibilidad a la insulina y la función de células beta. Se identificaron tres subgrupos de DT2: insulinopénica con 9,7%, clásica con 63,1% e hiperinsulinémica con 27,2%, siendo el último grupo el más obeso y asociado a enfermedad cardiovascular (29).

En la propuesta de Ahlqvist *et al.* del año 2018, se analizó una cohorte de aproximadamente 9000 pacientes con diabetes de un año de evolución en una cohorte sueca (ANDIS), dicho análisis fue replicado con otras tres cohortes: Scania Diabetes Registry, All New Diabetics in Uppsala y Diabetes Registry Vaasa. Estos estudios se agruparon usando seis variables clínicas y paraclínicas donde resaltó el péptido c, los anticuerpos *GADA* (antiglutamato decarboxilasa) y el índice *HOMA* (modelo de evaluación de homeostasis). Para esa oportunidad, se propusieron cinco subgrupos nuevos (figura 1) estables con datos prospectivos a cuatro años, en relación con las complicaciones y el tratamiento, distribuidos así (tabla 4):

1. **SAID** 6-8% (*Severe Autoimmune Diabetes* - diabetes autoinmune severa).
2. **SIDD** 18-20% (*Severe Insulin Deficient Diabetes* - diabetes con deficiencia de insulina severa).
3. **SIRD** 15% (*Severe Insulin-Resistant Diabetes* - diabetes con resistencia a la insulina severa).
4. **MOD** 20-25% (*Mild Obesity-Related Diabetes* - diabetes leve relacionada con obesidad).
5. **MARD** 39% (*Mild Age-Related Diabetes* - diabetes leve relacionada con edad).

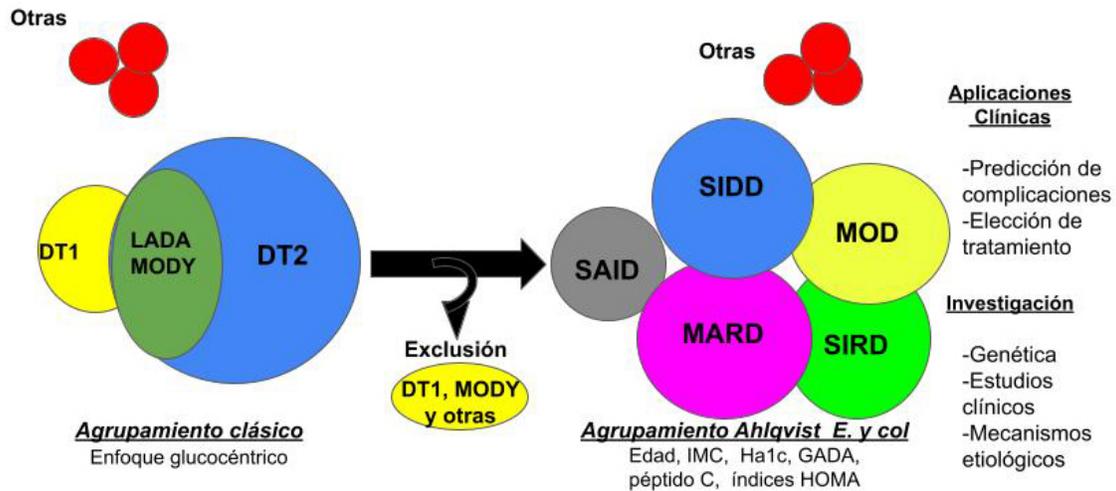


Figura 1. Agrupamiento de Ahlqvist et al.

Fuente: modificado de (32).

Tabla 4. Resumen de propuesta de agrupamiento de Ahlqvist et al.

Ahlqvist et al.	SAID	SIDD	MOD	SIRD	MARD
<b>Fenotipo</b>	DT1 y LADA	DT2	Obeso saludable	Obeso no saludable	Adulto
<b>GADA</b>	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
<b>Debut</b>	Temprano CAD	Temprano CAD	Temprano	Tardío	Tardío
<b>HOMA</b>	Bajo	Bajo	Intermedio	Muy alto	Bajo
<b>IMC</b>	Bajo	Sobrepeso	Muy alto	Muy alto	Sobrepeso
<b>HA1c</b>	Más alta	Más alta	Cerca metas	Alta	Cerca metas
<b>Tratamiento</b>	Insulina	Insulina	TZD	TZD	SU
<b>Otras complicaciones</b>	Retinopatía y neuropatía	Retinopatía y neuropatía	Bajo riesgo	ERC e hígado graso	Bajo riesgo

**Nota:** 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 de antígeno de glutamato descarboxilasa, CAD: cetoacidosis diabética, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, Ha1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de masa corporal, TZD: tiazolidinedionas, ERC: enfermedad renal crónica, SU: sulfonilureas.

Fuente: elaboración propia.

Los grupos *SAID* y *SIDD* tenían HbA1c más alta, el debut con *CAD* fue más frecuente y se les había indicado insulina con mayor frecuencia. El grupo *SIRD*, con más resistencia a insulina, tenía el mayor riesgo de disminución de la TFG, con macroalbuminuria persistente y además llegó a estadio terminal incluso con HbA1c normal. 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, presentó 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 abordar otros grupos terapéuticos de forma más intensa para prevenir complicaciones. En esta propuesta de agrupamiento no se 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 entre las diferentes subclasificaciones (30, 32–33).

Es de resaltar que la propuesta de Ahlqvist *et al.* ha sido evaluada en otras poblaciones. Por ejemplo, Zaharia *et al.* en el *German Diabetes Study*: GDS, (34), Zou *et al.* en población China y de Estados Unidos (35), y en Japón se reportó *SIDD* con alto riesgo de retinopatía y en *SIRD* con riesgo de ERD (36).

Una de las validaciones más relevantes a mencionar es la realizada en población de México, teniendo en cuenta que sería la más cercana a nuestro contexto latinoamericano y a la alta prevalencia de DT2. En ese estudio, los investigadores 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).

En el año 2020, Anjana *et al.* analizaron a 19.000 pacientes indios-asiáticos con DT2 y de menos de cinco años de evolución. Entre los criterios usaron: edad de diagnóstico, IMC, perímetro abdominal, HbA1c, triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL) y péptido C medido en ayunas y con carga. Se describieron entonces cuatro fenotipos:

1. ***SIDD*** 26,2% (*Severe Insulin Deficient Diabetes* – diabetes severa con deficiencia de insulina).
2. ***IROD*** 25,9% (*Insulin Resistant Obese Diabetes* – diabetes resistente a la insulina con obesidad).
3. ***CIRDD*** 12,1% (*Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes* – diabetes con resistencia e insuficiencia de insulina).
4. ***MARD*** 35% (*Mild Age-Related Diabetes* – diabetes leve relacionada con la edad).

Los subgrupos *SIDD* y *MARD* fueron similares a los reportados por Ahlqvist *et al.* y el subgrupo *MOD* no fue reproducido. Los subgrupos *IROD* y *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, péptido c, *HOMA-B* y *HOMA-IR* altos, ambos con alto riesgo de compromiso renal. No hubo cambios en fenotipos al excluir la variable de HbA1c (31) (tabla 5).

Otra propuesta para subclasificar la DT2 fue la de Tao *et al.* En un estudio prospectivo aleatorizado, estos investigadores usaron un monitoreo continuo de glucosa por 24 horas para identificar cuatro 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).

**Tabla 5.** Resumen de la propuesta de agrupamiento de Anjana et al.

Subgrupo	<i>IROD</i>	<i>SIDD</i>	<i>CIRDD</i>	<i>MARD</i>
Fenotipo	Obeso	Delgado	Agresivo	Frecuente
Debut	Tardío	Temprano	Temprano	Tardío
HOMA	Muy alto	Bajo	Intermedio	Intermedio
Péptido C (ayunas)	Alto	Bajo	Intermedio	Preservado
IMC	Alto	Bajo	Intermedio	Sobrepeso
HA1c	8,3%	10,7%	9,1%	7,2%
Alcance meta	Tiempo intermedio	Tiempo largo	Tiempo largo	Tiempo corto
Tratamiento	MTN	Rápida/insulina	Combinado (insulina o ADO)	SU y menos uso de insulina
Otras complicaciones	Nefropatía	Retinopatía o nefropatía	Retinopatía, nefropatía, TG altos o HDL bajo	Bajo riesgo o HDL alto

**Nota:** 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, HA1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de masa corporal, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, CAD: cetoacidosis diabética, DT2: diabetes mellitus tipo 2, MTN: metformina, SU: sulfonilureas, TG: triglicéridos, HDL: colesterol de alta densidad.

**Fuente:** elaboración propia.

Los subgrupos intermedios fueron: con moderado nivel y moderada fluctuación (*MLMFD: Moderate Level and Moderate Fluctuation Diabetes*), y moderado nivel y alta fluctuación (*MLHFD: Moderate Level and High Fluctuation Diabetes*) (38) (tabla 6).

Finalmente, en una cohorte de 700 pacientes, Wesolowska-Andersen *et al.* propusieron definir la heterogeneidad clínica de DT2 en una población con dos años de evolución, un promedio de edad de 62 años, HbA1c de 7,6%, IMC de 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 pro-insulina, glucagón y niveles de receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El arquetipo B fue llamado "obesos saludables 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 pro-insulina, glucagón y de GLP-1. El arquetipo C fue llamado "obesos con resistencia a la insulina", con altos depósitos de grasa visceral hepática con hipertrigliceridemia y transaminasas altas, en su aspecto genético se

identificó baja relación con pobre función de la célula beta y se documentaron niveles altos de pro-insulina, glucagón, GLP-1, leptina y tirosina. El arquetipo D fue llamado "severo global" y se caracterizó por estar relacionado con los más

jóvenes en edad, IMC alto, alta resistencia a la insulina y progresión rápida, en estos había altos depósitos de grasa visceral hepática, altos niveles de triglicéridos, transaminasas y presión arterial diastólica baja (39).

**Tabla 6.** Resumen de la propuesta de agrupamiento de Tao et al.

Subgrupo	LLLFD	MLMFD	MLHFD	HLHFD
Nivel de glucosa	Bajo	Moderado bajo	Moderado alto	Alto
Fluctuación de glucosa	Menor	Moderada	Mayor	Mayor
Ha1c %	7,2%	8,6%	8,9%	10,2%
Péptido C	Alto	Preservada	Preservada	Bajo
HOMA	Alto	Alto	Alto	Bajo
Insulina	Menos usuarios	Intermedios	Intermedios	Más usuarios
Complicaciones	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

**Nota:** 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.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 7.** Resumen propuesta agrupamiento Wesolowska-Andersen *et al.*

Arquetipo	A	B	C	D
Fenotipo	Delgados con déficit de insulina	Obesos saludables con sensibilidad a la insulina	Obeso con resistencia a la insulina	Severo global
Edad	Avanzada	Intermedia	Intermedia	Jóvenes
IMC	Bajo	Intermedio	Intermedio	Alto
Insulina	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad	Alta resistencia	Alta resistencia
Progresión	Lenta	Intermedia	Intermedia	Rápida
Ha1c	Controlada	Intermedio	Intermedio	Mal controlada
Requerimiento de tratamiento	Menor	Intermedio	Intermedio	Alto
Otras	Colesterol alto	Perfil lipídico favorable	TG altos y lesión hepatocelular	TG altos y lesión hepatocelular

**Nota:** IMC: índice de masa corporal, Ha1c: hemoglobina glicada.

**Fuente:** elaboración propia.

El subgrupo más grande fue el arquetipo mixto o intermedio, con 63%, posiblemente relacionado a la heterogeneidad de la DT2 y donde están los subgrupos secundarios que combinan los principales arquetipos. El arquetipo A como primario o secundario (AB, AC, BA, CA) que asocia IMC más progresión lenta y los que tenían B como primario o secundario que se asocian con lípidos bajos. Los C se asocian con hiperinsulinemia y baja resistencia a la insulina al asociarse con D, y los D primarios o secundarios tenían niveles de glucosa o HbA1c más altos, progresión rápida y alto uso de medicamentos, excepto en combinación con A. Las combinaciones con progresión más rápida fueron 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 y mejorar los 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 pacientes clasificados como DT1, *LADA* y otros tipos de diabetes (28-31).

De los artículos elegidos, seis 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 índice *HOMA*, control glicémico por Ha1c, anticuerpos GADA y perfil lipídico, entre otras, se buscaba abordar integralmente la heterogeneidad de la diabetes tipo 2, agrupando a los pacientes por similitudes al usar diferentes características mencionadas y no solo usando enfoque glucocéntrico (28-31). Actualmente, en las guías no recomiendan las variables de rutina: 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 o de Ha1c, fenotipo (donde se resalta la insulinopenia con déficit de insulina o hiperinsulinemia con resistencia a la insulina) y la relación con los tratamientos requeridos (24, 28-31, 34-37, 40-44). De estas variables generales destaca la edad del debut, debido a que la DT1 generalmente tiene debut en niños y jóvenes, la de tipo *LADA* que tiene debut en menores de 50 años y la DT2 que generalmente tiene un debut en adultos mayores de 50 años; también destaca la forma del debut de la diabetes, debido a que en general la DT1 aparece con crisis de hiperglucemia, la DT2 generalmente tiene un inicio insidioso y *LADA* es una forma intermedia, que se podría presentar de ambas maneras. Es de aclarar que estas variables por sí solas no son suficientes para definir el tipo de diabetes, pero sumadas a otras variables ya mencionadas en los estudios, permiten perfilar el paciente y subclasificar la diabetes.

La variable de índice *HOMA* fue una de las destacadas, ya que corresponde a un índice que permite evaluar la resistencia a la insulina (*HOMA-IR*) o a la actividad del páncreas (*HOMA-BETA*) (44-45). Para calcularlo, se requiere glucemia e insulina sérica y se obtiene multiplicando el valor de glucemia e insulinemia y dividiéndolo entre una constante (46), los valores altos denotan resistencia. La variable *HOMA* se propone como una variable ideal y relevante, porque permite identificar con certeza y en un momento dado la resistencia a la insulina o la actividad de la célula beta. También se aclara que su uso está limitado, 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 a los pacientes del subgrupo *SIRD*: pacientes con más resistencia a insulina,

mayor riesgo de disminución de la TFG, de tener macroalbuminuria persistente y llegar a estadio terminal, incluso con Ha1c normal (30, 34), también identificar a candidatos a terapias con evidencia en protección renal como iSGLT2 o GLP-1; y también lo fue para el subgrupo SIDD: pacientes con déficit de insulina más riesgo de retinopatía (30) 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 *et al.* 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 o la resistencia a la insulina, sumado al índice *HOMA*. Por ejemplo, en el estudio de Anjana *et al.* en población india-asiática (31), el subgrupo SIDD tenía el péptido C e índices *HOMA* bajos y tardó más tiempo en alcanzar la meta a pesar de ser los más usuarios de insulina, el subgrupo CIRDD de fenotipo agresivo tenía el péptido C e índices *HOMA* altos, con difícil control metabólico y alto riesgo cardiovascular, y el subgrupo IROD tenía péptido C e índices *HOMA* altos, con alto riesgo de compromiso renal.

Por otro lado, Balasubramanyam *et al.*, en su propuesta de KPD, resaltaron cuatro subgrupos en función de la presencia de anticuerpos y la reserva de célula beta, usando niveles de péptido C: clasificación A $\beta$  (27); mientras que Tao *et al.* sumaron 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 alto 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 *et al.*, no solo usaron el péptido c sérico en ayunas, sino que también tuvieron en cuenta el péptido C urinario y su relación con la creatinina sérica, esto permitió separar los arquetipos A y B,

sensibles a la insulina y con poca reserva de célula beta, de los arquetipos C y D, resistentes a insulina y con reserva celular beta (39). En el estudio realizado por Bello-Chavolla *et al.*, con variables subrogadas, fue posible reproducir cuatro de los subgrupos de ANDIS, sin tener en cuenta la variable de péptido C, pero sí considerando 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 que requiere experiencia clínica.

Los anticuerpos *GADA* son los más sensibles y específicos para identificar un contexto autoinmune en los pacientes con diabetes (47), sin embargo, no sería útil en poblaciones con baja prevalencia de diabetes tipo 1/LADA (48) y se han documentado resultados positivos en pacientes sin diabetes y bajo riesgo de desarrollarla (49). Su uso no está recomendado de rutina, por no ser un laboratorio adecuadamente estandarizado (1). En los artículos consultados y las 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 clasificación A $\beta$  (24, 27, 30, 36). En otros estudios (28-31, 35, 37-38), los pacientes con *GADA* 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 *MODY* o diabetes de fenotipo autoinmune, usando los anticuerpos *GADA* pero teniendo en cuenta sus limitaciones.

De las cohortes evaluadas, podemos resaltar el hallazgo en común de los subgrupos clasificados como los más agresivos, que tendrían necesidades especiales y serían candidatos a intervenciones tempranas, bien sea con determinadas moléculas 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 una 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, al tener en cuenta ventajas y desventajas de ambas (tabla 9).

**Tabla 8.** Subgrupos de riesgo cardiovascular severo

Subgrupo de riesgo cardiovascular	
Autores	Fenotipo agresivo
Stidsen <i>et al.</i>	Hipeinsulinemia
Li <i>et al.</i>	Subtipos 2 y 3
Ahlqvist <i>et al.</i>	<i>SIDD</i> y <i>SIRD</i>
Anjana <i>et al.</i>	<i>CIRDD</i>
Tao <i>et al.</i>	<i>HLHFD</i>
Wesolowska-Andersen <i>et al.</i>	Arquetipo D

**Nota:** *SIDD*: Severe Insulin Deficient Diabetes, *SIRD*: Insulin-Resistant Diabetes, *CIRDD*: Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes, *HLHFD*: High Level and High Fluctuation Diabetes.

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 9.** Comparación de la clasificación de diabetes

Clasificación		
Característica	Clásica	Nuevas
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

**Nota:** \*Categorías: clásica: DT1, DT2, otras, secundarias y gestacional.

Nuevas: *MODY*, *DT1*, *LADA*, *SAID*, *SIDD*, *MOD*, *SIRD* y *MARD*.

\*\*Variables: clásica: glucosa/Ha1c, edad, edad debut, IMC, antecedente familiar.

Nuevas: glucosa/Ha1c, edad, edad debut, IMC, A.familiar, péptido C, *GADA*, insulina sérica, índice *HOMA*.

**Fuente:** elaboración propia.

La subclasificación de diabetes de Ahlqvist *et al.* (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), Estados Unidos/China (35), Indioasiáticos (35, 40-42) y México (37). También se han realizado estudios en otras cohortes referentes de diabetes, como la del estudio ORIGIN, donde se encontró que la categoría SIDD tiene mejor respuesta a la insulina glargina vs. *MARD* (50), *DEVOTE*, *LEADER*, *SUSTAIN-6* (51).

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 comenzar con la edad de debut del paciente en el contexto de IMC, 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, deben realizarse las escalas de puntaje para *MODY*, posteriormente prueba genética o establecer un posible diagnóstico de *DT1/LADA*. Finalmente, en un escenario ideal, se debe calcular el índice *HOMA*, que permitirá 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, considerada 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.

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 distintos resultados y hallazgos. Las limitaciones en esta revisión bibliográfica narrativa fueron que se evaluaron cohortes retrospectivas que en su mayoría usaron variables paraclínicas que no son utilizadas ni recomendadas en la práctica clínica de rutina, al momento del diagnóstico de todas las diabetes, entre ellas están: péptido c, anticuerpos *GADA*, índice *HOMA* que requiere de insulina sérica e incluso se usó monitoreo continuo de glucosa, que es una ayuda indicada por las guías en situaciones especiales. Además, hubo uno de los estudios que utilizó 32 variables (39), entre paraclínicas y clínicas, que identificó cuatro subgrupos llamados arquetipos, donde llamó la atención la identificación del subgrupo más grande llamado arquetipo mixto, debido a que no fue posible categorizarlo dentro de los otros arquetipos principales y fue necesario realizar una subclasificación secundaria con la combinación de los arquetipos principales, es decir, el uso de más variables no necesariamente mejora la subclasificación en grupos homogéneos de DT2, haciendo incluso más complejo el proceso o las variables más frecuentes usadas en la mayoría de los estudios, lo que podría limitar la representación de la heterogeneidad de la DT2.

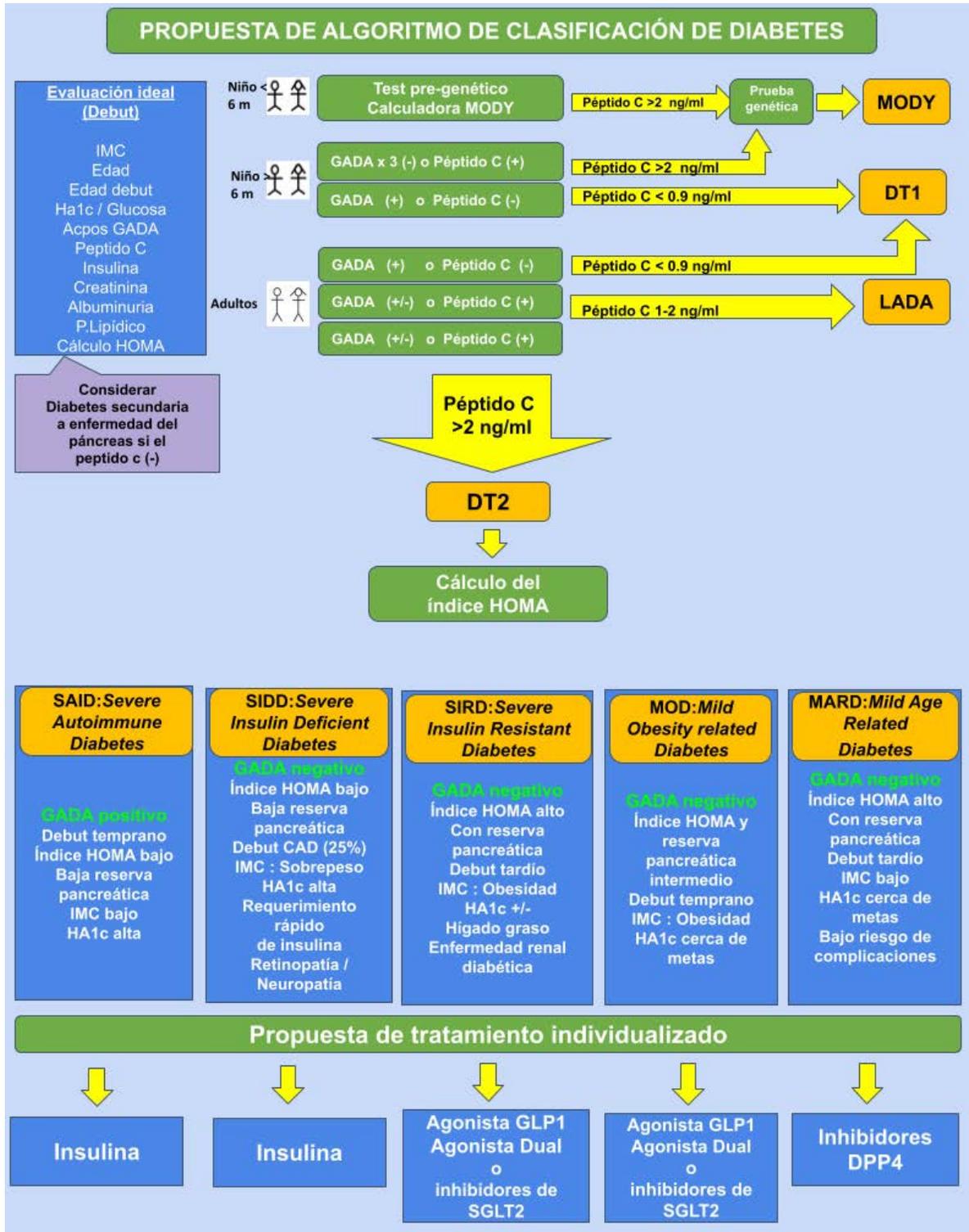


Figura 2. Propuesta de algoritmo de clasificación de diabetes

Fuente: elaboración propia.

## 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, lo que permitió la identificación de los diferentes subgrupos, su relación con determinadas complicaciones y el proponer tratamientos individuales ideales.

De los estudios consultados en esta revisión, resalta el realizado en la cohorte ANDIS por Ahlqvist *et al.*, 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 como 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, al tener en cuenta que los pacientes tienen progresión natural de la enfermedad y las variables, 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 América del Sur, el uso de variables subrogadas o la inclusión de 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.

## Contribución de los autores

Gabriel J. Matta Herrera: conceptualización, análisis formal, investigación, supervisión,

escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Miguel Mendoza Fuentes: investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

## Implicaciones éticas

Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Declaración de fuentes de financiación

Este proyecto fue autofinanciado; los autores no recibieron recursos para su escritura o publicación.

## Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

## Referencias

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(supl. 1):S20-42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- [2] Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff*. 2009;28(1):75-85. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.1.75>
- [3] Vargas-Uricoechea, Casas-Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes *mellitus* en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Invest Arterioscl*. 2016;28(5):245-56. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [4] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*; 2021. <https://diabetesatlas.org/>
- [5] World Health Organization. 2022 Global Health Indicators. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
- [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: Ministerio de la Protección Social; 2009.
- [7] Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y diabetes *mellitus* en Colombia 2019. <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-erc-hip-art-dmell-col/>
- [8] Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, *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(7):1617-35. <https://doi.org/10.2337/dci20-0022>
- [9] Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, *et al*. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50:1505-13. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>
- [10] Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1500-20. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>
- [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. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- [12] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Lempainen J, Steck A, Winkler C, *et al*. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309:2473-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- [13] Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, *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):3896-902. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031887>
- [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):1754-62. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1754>
- [15] Huang G, Yin M, Xiang Y, Li X, Shen W, Luo S, *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):615-22. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- [16] Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, *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. <https://doi.org/10.2337/dc14-1770>
- [17] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, *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). *Diabetología*. 2021;64(12):2609-52. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
- [18] Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, *et al*. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155643>
- [19] Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lenmark A, Forsander G, *et al*. 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*. 2020;43(1):82-9. <https://doi.org/10.2337/dc19-0747>
- [20] Ellard S, Colclough K, Patel KA, Hattersley AT. Prediction algorithms: pitfalls in interpreting genetic variants of autosomal dominant monogenic diabetes. *J Clin Invest*. 2019;130(1):14-16. <https://doi.org/10.1172/JCI133516>
- [21] Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. 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(2):179-86. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- [22] Matta GJ, Ballestas-Alarcón LM, Ramírez-Rincón A. GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects? *Med Int Méx*. 2018;34(4):601-13. <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i4.1862>
- [23] Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):442-451. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
- [24] Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, *et al*. Clinical phenotypes in patients with DT2: characteristics, cardiovascular outcomes and treatment strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):253-63. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00527-w>
- [25] Sharma A, Ofstad A, 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;9(8):568-77. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.03.003>
- [26] Ernande L, Audureau E, Jellis CL, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.792>
- [27] Balasubramanyam A. Defining and classifying new subgroups of Diabetes. *Annu Rev Med*. 2021;72:63-74. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034524>
- [28] Li L, Cheng WY, Glicksberg BS, Gottesman O, Tamler R, Chen R, *et al*. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med*. 2015;7(311): 311ra174. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9364>

- [29] Stidsen J, Henriksen J, Olsen M, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, *et al.* Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(5):e3005. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3005>
- [30] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- [31] Anjana RM, Baskar V, Narayanan Nair AT, Jebarani S, Kalhan MS, Pradeepa R, *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(1):e001506. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001506>
- [32] Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 years of insulin: towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021;252(3):R59–70. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0596>
- [33] Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia.* 2022;65:1758–69. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>
- [34] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, *et al.* Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:684–94. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
- [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(1):9–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
- [36] Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, *et al.* Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>
- [37] Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas, Fermín-Martínez CA, *et al.* Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001550. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001550>
- [38] Tao R, Yu X, Lu J, Shen Y, Lu W, Zhu W, *et al.* Multinivel clustering approach driven by continuous glucose monitoring data for further classification of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9:e001869. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001869>
- [39] Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, *et al.* Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT STUDY. *Cell Rep Med.* 2022;3(1): 100477. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100477>
- [40] Li X, Yang S, Cao C, Yan X, Zheng L, Zheng L, *et al.* Validation of the Swedish diabetes re-grouping scheme in adult-onset diabetes in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa524.
- [41] Prasad RB, Ahlqvist E, Groop L. 2019 Heterogeneity of diabetes – an Indian perspective. *Diabetes and Metabolic Syndrome.* 2019;13(5):3065–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.001>
- [42] Xiong XF, Yang Y, Wei L, Xiao Y, Li L, Sun L. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes *mellitus* and their association with clinical outcomes: a two-step cluster analysis. *J Diabetes*

- Investig. 2021;12(8):1346–58. <https://doi.org/10.1111/jdi.13494>
- [43] Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, *et al.* Subgroups of young type 2 diabetes in india reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia*. 2022;65(1):65–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05543-y>
- [44] Polack F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Rev Med Clin Las Condes*. 2016;27(2):171–8. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.006>
- [45] Radziuk J. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes*. 2014;63(6):1850–4. <https://doi.org/10.2337/db14-0116>
- [46] García García C, Labrac Aranda P, Bordón Poderoso C, Muñoz Hinojosa M, Boxó Cifuentes JR. HOMA como herramienta para la decisión en diabetes. valoración de su aplicación en atención primaria. *Med Fam Andal*. 2021;22(1).
- [47] 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):638–50. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.07.001>
- [48] Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adult (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1243–51. <https://doi.org/10.2337/dc20-2834>
- [49] 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. <https://doi.org/10.15406/emij.2019.07.00246>
- [50] Pigeyre M, Hess S, Gomez MF, Asplund O, Groop L, Paré G, *et al.* Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia*. 2022;65(1):206–215. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
- [51] 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. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>