

Detección de diabetes tipo LADA en pacientes diabéticos con exceso ponderal. ¿Es adecuado el tratamiento con metformina?

Olga Lóriz Peralta^a, Begoña Campos Bonilla^a, María Luisa Granada Ybern^c, Anna Sanmartí Sala^d, Jaume Arroyo Bros^e
e Investigadores asociados del Catalanian Overweight and Diabetes Pilot Study Group (CODIPS)*

Objetivos. Detectar pacientes con diabetes tipo LADA (latent autoimmune diabetes of adult) tipo 1 en diabéticos adultos con sobrepeso y describir las variaciones metabólicas tras administrar metformina.

Diseño. Estudio observacional, multicéntrico, basado en una serie de casos.

Emplazamiento. Atención primaria, provincia de Barcelona.

Participantes. Diabéticos con sobrepeso u obesidad, con diagnóstico de diabetes < 2 años, entre 35 y 65 años de edad, sin complicaciones microvasculares o macrovasculares ni tratamiento farmacológico inicial antidiabético.

Intervención. Administración de metformina, 1.700 mg/día.

Mediciones. La variable de control metabólico fue la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}); otras variables fueron el índice de masa corporal (IMC), la glucemia en ayunas, la insulinemia, el péptido C y la valoración de la insulinoresistencia (HOMA-IR). Para el diagnóstico de diabetes tipo LADA se determinaron los anticuerpos ICA, anti-GAD y anti-IA2.

Resultados. En la muestra de diabéticos estudiada (n = 103) se detectaron 3 casos de LADA tipo 1 (prevalencia del 2,9%; intervalo de confianza del 95%, 0,6-8,3%). Estos pacientes presentaron valores basales más elevados de HbA_{1c}, insulina y sobre todo de HOMA-IR. El tratamiento con metformina mejoró la HbA_{1c} en ambos grupos de pacientes (con o sin LADA de tipo 1). El descenso de la insulinemia al cabo de un año en los pacientes con LADA de tipo 1 fue más marcado que en el resto de diabéticos.

Conclusiones. Dada su frecuencia, hay que reflexionar sobre si deberían buscarse con más frecuencia anticuerpos frente a células β pancreáticas en atención primaria. Los pacientes con LADA de tipo 1 presentaron buen control de la HbA_{1c} en tratamiento con metformina y un drástico descenso de la insulina. Faltan estudios que evalúen si la metformina mejora el control glucémico, aunque tal vez no proteja la reserva insulínica, y confrontarla con otros fármacos.

Palabras clave: Metformina. LADA. Diabetes mellitus tipo 2. Insulinoresistencia. Obesidad.

DETECTION OF LADA-TYPE DIABETES IN OVERWEIGHT DIABETIC PATIENTS. IS TREATMENT WITH METFORMIN SUITABLE?

Objectives. To detect type-1 LADA (latent auto-immune diabetes in adults) in adults with overweight. To describe the metabolic variations in these patients after metformin treatment.

Design. Observational, multi-centre study based on a series of cases.

Setting. Health centres in Barcelona province, Spain.

Participants. Diabetic patients with overweight or obesity, diagnosed with diabetes for <2 years, aged between 35 and 65, and without clinical micro-macrovascular complications and without initial glycaemia-lowering drug treatment.

Intervention. Metformin administration (1700 mg/day).

Measurements. The metabolic control variable was HbA_{1c}. Other variables measured were: body mass index (BMI), glucose in fast, insulinaemia, C-peptide, and insulin resistance (HOMA-IR). We determined ICA, GADAb and IA2Ab antibodies to diagnose LADA-type diabetes.

Results. In our sample of diabetics (N=103), we detected 3 type-1 LADA cases. These patients had higher levels of HbA_{1c}, insulin and, especially, HOMA-IR. Metformin treatment for one year improved HbA_{1c} in both groups (with and without type-1 LADA). However, the decrease in insulin one year afterwards was greater in type-1 LADA patients.

Conclusions. The percentage of type-1 LADA in our sample made us wonder whether we should search for pancreatic antibodies more often in primary care. More studies on the prevalence of type-1 LADA in our country are needed, especially in diabetic patients with overweight. Type-1 LADA patients improved their metabolic control after metformin treatment and showed a drastic decrease in insulin levels. Further studies are needed to evaluate whether metformin improves metabolic control, even though it may not protect insulin reserves, and to contrast metformin with other drugs.

Key words. Metformin. LADA. Type-2 diabetes mellitus. Insulin resistance. Obesity.

^aFundación Jordi Gol i Gurina. Barcelona. Medicina de Família, EAP Badalona-6. (ABS Llefià) Badalona. Barcelona. España.

^bDepartamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona. España.

^cDepartamento de Bioquímica Hormonal. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona Barcelona. España.

^dServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona Barcelona. España.

^eServicio de Endocrinología. Ambulatorio Sant Felix del Institut Catala de la Salut. Sabadell Barcelona. España.

*Al final del artículo se expone la relación de los investigadores asociados a CODIPS.

Correspondencia: Dra. O. Lóriz Peralta. Fundació Jordi Gol i Gurina. Gran Via de les Corts Catalanes, 587. 08007 Barcelona. España. Correo electrónico: 31334olp@comb.es

Manuscrito recibido el 15-11-2005.

Manuscrito aceptado para su publicación el 18-9-2006.

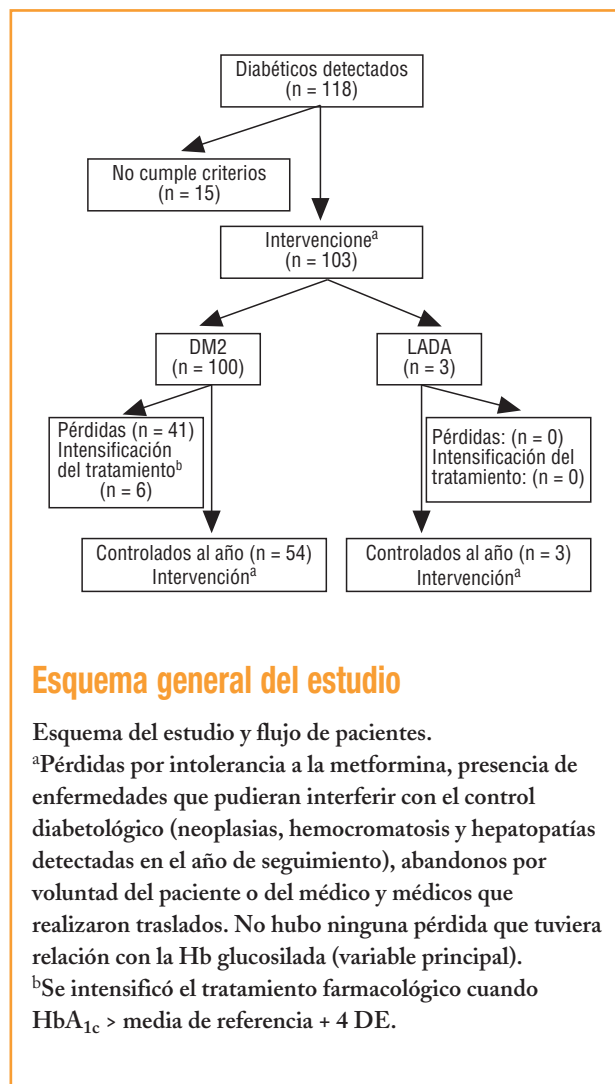
Introducción

En el año 1986, Groop et al¹ detectaron anticuerpos contra estructuras de la célula β pancreática en pacientes diabéticos adultos, lo que llevó a la definición de la diabetes de tipo 1 latente, conocida en la actualidad como *latent autoimmune diabetes of adult* (LADA).

El diagnóstico consiste en la detección de anticuerpos antiácido-glutámico descarboxilasa 65 (anti-GAD), asociados o no a la presencia de otros anticuerpos propios de la diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). Esta entidad clínica debe sospecharse al diagnosticar una diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) en personas de mediana edad, con índice de masa corporal (IMC) normal o bajo y antecedentes familiares de DM1 u otra enfermedad autoinmunitaria. Estos pacientes precisarán insulino-terapia en una fase más precoz de la evolución natural de la enfermedad, que en la mayoría de los casos ocurre entre los 3 y 6 años desde el momento del diagnóstico²⁻⁵.

En la literatura especializada se han descrito dos tipos de LADA. Los pacientes de tipo 1 presentan títulos elevados de, al menos, 2 anticuerpos diferentes, más insulino-penia, menos obesidad y una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares. Los pacientes de tipo 2 presentan positividad para un solo tipo de anticuerpo y tienen un riesgo cardiovascular similar al de la DM2⁶. Desde un punto de vista fisiopatológico, la diabetes del adulto que se presenta en pacientes sin sobrepeso se asocia con un déficit de secreción de insulina. Esta situación clínica es mucho menos frecuente que la DM2 que cursa con obesidad (el 80% de pacientes) y que se caracteriza principalmente por una resistencia a la insulina en los tejidos sensibles a ella.

Sobre el papel, el binomio obesidad-hiperinsulinismo y el binomio anticuerpos contra las células β pancreáticas-insulino-penia son mecanismos patogénicos diferentes que se asocian con fenotipos distintos, aunque en algunos estudios se ha descrito la presencia de anticuerpos anticélula del islote pancreático (ICA) y anti-GAD asociados negativamente con la reserva insulínica, con independencia del IMC⁷. En nuestro ámbito, la prevalencia de LADA para la diabetes del adulto con sobrepeso u obesidad no está bien establecida. En la literatura científica sólo hemos encontrado un estudio de ámbito español realizado en Málaga⁸, en el que se muestra un grupo de adultos con diagnóstico de DM2 con una proporción de anticuerpos anti-GAD positivos del 3,7%. No se especifica cuáles de éstos presentaban sobrepeso u obesidad. Por otra parte, en la actualidad, el abordaje terapéutico inicial de los pacientes con LADA no está bien establecido. Hay controversia sobre la estrategia terapéutica que se debe seguir. La administración de insulina desde el inicio como primera opción terapéutica tiene sus defensores⁹, aunque la metformina también



podría ser una primera opción válida en pacientes diabéticos con exceso ponderal y anticuerpos anti-GAD positivos¹⁰. Sobre la base de esta controversia, se plantea valorar los cambios metabólicos que presentaron nuestros pacientes tras administrar metformina en pacientes con sobrepeso u obesidad afectados de LADA de tipo 1 en relación con los pacientes con DM2 no-LADA de tipo 1. Así pues, los objetivos del estudio han sido dos: por un lado, detectar los pacientes con LADA de tipo 1 en una muestra de pacientes con diabetes y exceso ponderal y, por otro, describir las características clínicas y analíticas de estos pacientes tratados con metformina durante el primer año de tratamiento.

Métodos

Los datos analizados proceden de un estudio cuyo objetivo principal era analizar la efectividad de los antidiabéticos orales en la DM2 con sobrepeso. El protocolo establecía el tratamiento con metformina de todos los pacientes hasta que se cumplieran las

condiciones para ser aleatorizados. La información recogida en esta etapa previa constituye un subestudio observacional con muestreo aleatorio simple.

Los pacientes fueron seleccionados y seguidos en distintos centros de atención primaria de la provincia de Barcelona entre 2001 y 2002. Se seleccionó a pacientes con DM2, de 35-65 años, IMC > 25 en las mujeres y > 27 en los varones, caucásicos, de reciente diagnóstico (< 2 años) y sin tratamiento farmacológico para la diabetes. Los criterios diagnósticos de diabetes fueron glucemias basales ≥ 126 mg/dl en 2 ocasiones o glucemia a las 2 h tras una sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl. Además, se excluyó a los pacientes que presentaron clínicamente complicaciones microvasculares, como retinopatía (se practicaron fondos de ojo para descartarlas) y nefropatía (microalbuminuria en orina de 24 h < 30 mg en 2 ocasiones), o macrovasculares (historia clínica de dolor torácico, claudicación intermitente o electrocardiograma compatible con cardiopatía isquémica). La muestra final estuvo formada por 103 diabéticos (70 mujeres y 33 varones) de los 118 detectados. Por ser este tamaño muestral relativamente pequeño, la estimación de la prevalencia de LADA se ha calculado mediante el método exacto basado en el modelo binomial.

De cada paciente se recogieron datos en la visita de selección, antes del inicio del tratamiento con metformina, y en la visita realizada al año de iniciar dicho tratamiento. Dos semanas antes de la extracción sanguínea se pautó una dieta antidiabética de 1.500 kilo diarias y 3 h de ejercicio aeróbico semanal. Después de la extracción basal se inició tratamiento farmacológico con 2 comprimidos de metformina.

Durante la visita de selección se realizaron mediciones de variables antropométricas (peso, talla e IMC).

Las variables medidas para el diagnóstico de LADA de tipo 1 fueron: ICA mediante inmunofluorescencia indirecta en secciones de páncreas humano, anti-GAD y anti-protein-tirosin fosfatasa (anti-IA2) por radioinmunoanálisis (CentAK[®], Medipan, Alemania)¹¹. Para realizar el diagnóstico de LADA de tipo 1 debían presentar el primero fuertemente positivo (> 5 U/ml) y al menos uno de los otros 2 también positivo⁶.

Otras variables de laboratorio fueron las concentraciones plasmáticas en ayunas de glucemia determinadas mediante el método de la glucosa oxidasa, la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mediante cromatografía de intercambio iónico HPLC (HI-Auto A_{1c} 8140, Menarini) y la insulina mediante el método inmunométrico quimioluminiscente IMMULITE 2000 (DPC, Los Ángeles, CA, Estados Unidos). La resistencia a la insulina se valoró mediante el modelo HOMA-IR (*homeostasis model of insulin resistance assessment*): insulina basal (mU/l) \times glucemia basal (mmol/l)/22,5¹². Las determinaciones analíticas se realizaron en el laboratorio de bioquímica hormonal y de inmunología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

En cuanto al análisis de los datos, considerando la fuerte asimetría de las variables y el tamaño de los grupos, la descriptiva de los datos se elaboró mediante el cálculo de los cuartiles con el método de las bisagras de Tukey (tabla 1). Mediante esta tabla es-

TABLA 1 Descripción de las variables clínicas y de laboratorio al inicio y al año de la intervención

	Basal		Un año	
	LADA 1	DM2	LADA 1	DM2
N	3	54	3	54
Edad (años)	52 (49,5-58,5)	52,5 (48-58)		
IMC	41,7 (34,7-42,9)	33,7 (29,5-36,6)	40,3 (34,1-40,5)	33,4 (28,1-35,7)
Glucemia (mg/dl)	152 (150,5-154,4)	132 (122-149)	123,3 (118,1-136,1)	115 (103-126,5)
HbA _{1c} (%)	7 (7-7,1)	5,9 (5,3-6,8)	6,3 (6,3-6,4)	5,5 (5,2-5,9)
Insulina (mU/l)	33,8 (27,4-35,2)	12,3 (9,6-18,8)	13,6 (13,5-16,9)	10,7 (7,4-16,1)
Péptido C (ng/ml)	6,6 (4,9-6,7)	3,4 (2,8-4,3)	3,4 (3,0-3,7)	2,7 (2,2-3,5)
HOMA-IR	12,7 (10,2-13,4)	4,4 (3,1-6,5)	5 (4,4-5,6)	3 (2,2-4,8)

LADA de tipo 1, n = 3.
Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), n = 54.
Los valores expresan la mediana (valores máximo y mínimo).

tablecemos comparaciones entre pacientes con LADA y DM2 únicamente descriptivas.

Resultados

De los 103 diabéticos con sobrepeso, hubo 3 pacientes que presentaron anticuerpos anti-GAD fuertemente positivo (superior a 5 U/ml), pero también positivos para anti-IA2 e ICA, con lo cual fueron diagnosticados de LADA de tipo 1. Los resultados individuales son los que siguen:

- Caso A: anti-GAD: 29,81 U/ml, anti-IA2: 18,62 U/ml, ICA: 2,00 jdf.
- Caso B: anti-GAD: 70,65 U/ml, anti-IA2: 0,49 U/ml, ICA: 160,00 jdf.
- Caso C: anti-GAD: 10,14 U/ml, anti-IA2: 0,23 U/ml, ICA: 2,00 jdf.

Con los datos anteriores, la prevalencia estimada de LADA de tipo 1 en una población como la descrita es del 2,88% (intervalo de confianza [IC] exacto del 95%, 0,6-8,28%).

En las características basales de los casos con LADA respecto a los no-LADA (tabla 1) no observamos diferencias en la edad, el IMC y la glucemia basal. Al inicio del estudio, la HbA_{1c} fue más elevada en los pacientes con LADA. También la insulinemia, el péptido C y sobre todo la resistencia a la insulina (HOMA-IR) fueron notoriamente mayores en los valores basales de los pacientes con LADA. En los resultados correspondientes al año de tratamiento con metformina, presentaron un descenso todas las variables en ambos grupos de pacientes: IMC, glucemia, HbA_{1c}, insulina, péptido C y HOMA-IR. Destaca un descenso más marcado en los pacientes con LADA en la HbA_{1c} y la insulinemia (fig. 1). Observamos que en la comparación de datos de los pacientes con LADA y con DM2, la insulinemia y la resistencia a la insulina después de un año de tratamiento con metformina se aproximan, a

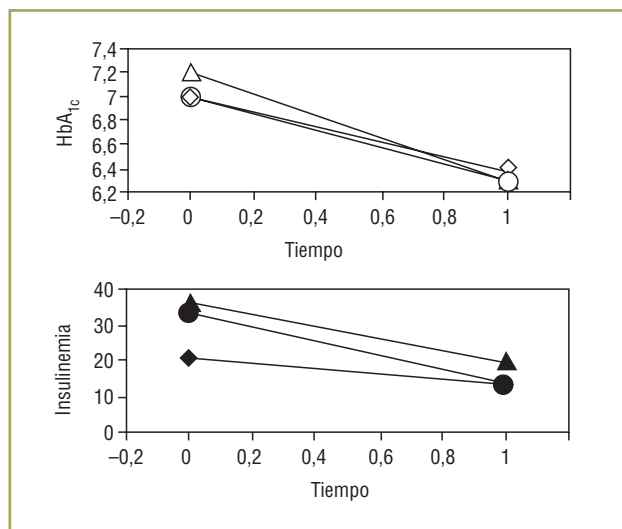


FIGURA 1 Variación de los valores de HbA_{1c} e insulinemia en el grupo de pacientes con diabetes LADA de tipo 1 antes y después de tratamiento con 1.700 mg/día de metformina.

pesar de que al inicio del estudio se encontraban más elevadas en el grupo de los pacientes con LADA.

Discusión

Cabe comentar como limitaciones de este estudio que el diseño está condicionado por un objetivo diferente del que planteamos en este artículo y por el reducido tamaño de la muestra, lo que limita la aplicación de pruebas estadísticas en nuestros resultados y nos hace ser especialmente cautos al interpretarlos. El porcentaje de pacientes con LADA en nuestra muestra de pacientes con exceso ponderal y diabetes es del 2,9% (IC del 95%, 0,6-8,3), similar al de un estudio realizado en el sur de España⁸, aunque en este último no se establece cuántos de ellos presentaban exceso ponderal.

Esta cifra podría parecer baja, pero debemos tener en cuenta dos aspectos: la alta prevalencia de diabetes del adulto (6-14%¹³, entre 35-65 años) y la elevada prevalencia de sobrepeso en la DM2, que se acerca al 80%^{13,14}. Por ello, un grupo nada despreciable de las personas diabéticas que frecuentan los centros de salud puede ser portador de una diabetes de tipo LADA y estar sin diagnosticar. De hecho, en la práctica, si un médico de familia tuviera asignada a una población de 1.000 pacientes con una edad comprendida entre los 35 y los 65 años, le corresponderían unas 50 personas con DM2 y sobrepeso. De ellas, según nuestros resultados, uno o 2 podría ser LADA de tipo 1. Este diagnóstico es difícil de sospechar en una consulta de atención pri-

Lo conocido sobre el tema

- LADA es una enfermedad que tenemos poco presente a pesar de haberse descrito hace ya casi 20 años, y menos en la diabetes del adulto con sobrepeso u obesidad.
- Estos casos reciben un tratamiento inicial como el de la diabetes mellitus de tipo 2.
- El tratamiento inicial de los pacientes con LADA es un tema controvertido y más si se asocia insulinoresistencia.

Qué aporta este estudio

- En esta muestra, el porcentaje de LADA «oculta» entre los diabéticos de inicio adulto con sobrepeso es del 3%.
- El tratamiento con metformina permitió un buen control inicial de la hemoglobina glucosilada de estos pacientes, pero se acompañó de un notable descenso de la insulinemia.
- Faltan estudios que evalúen el tratamiento con metformina (frente a otras terapias iniciales) en estos pacientes.

maria. No obstante, en los diabéticos de pocos años de evolución (con o sin exceso ponderal), con una respuesta insuficiente al tratamiento con antidiabéticos orales, deberíamos plantearnos la posibilidad de determinar unos anticuerpos, los anti-GAD al menos. Estos datos pueden servir como reflexión sobre un tipo de diabetes que pasa desapercibido habitualmente en nuestras consultas y cuyo diagnóstico correcto puede mejorar la decisión terapéutica y, tal vez, preservar la reserva pancreática y mejorar la evolución natural de esta alteración metabólica.

Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, hay controversia sobre cuál es la mejor opción terapéutica al inicio de la enfermedad. En nuestro caso, la evolución del control glucémico de los pacientes de este estudio (LADA frente a DM2) tratados con 1.700 mg/día de metformina ha sido buena, tanto en el grupo de DM2 como en el de LADA. No obstante, la insulinemia tiene una evolución muy diferente. Se produce un descenso de esta hormona mucho más importante en el grupo de pacientes con LADA, en comparación con los pacientes con DM2. Asimismo, la reserva pancreática valorada mediante el péptido C de los pacientes con LADA disminuye a la mitad después de un año, mientras que en la DM2 se reduce muy poco. Una posible interpretación es que, en los pacientes portadores de

LADA, la evolución del proceso autoinmunitario con la presencia de anticuerpos contra estructuras del páncreas hace progresar la insulinoopenia y, probablemente, estos pacientes precisarán tratamiento sustitutivo con insulina de manera más precoz. Sin embargo, los IMC continuaron elevados en ambos grupos de pacientes. Este hecho, desde un punto de vista clínico, es causa de confusión para una correcta elección terapéutica. Según los resultados aquí presentados, la terapia con metformina podría ser una estrategia válida para el control metabólico de los pacientes con LADA de tipo 1 con sobrepeso u obesidad, en las primeras etapas de la enfermedad. Faltarían estudios que comparasen la metformina en relación con otros fármacos para estos pacientes. No obstante, la reflexión más importante debería centrarse en el diagnóstico correcto de este colectivo de pacientes que, por sus características clínicas, se podría confundir inicialmente con una DM2 asociada a sobrepeso u obesidad.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Laboratorio de Inmunología LIRAD-BST del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona por la determinación de los autoanticuerpos, a los investigadores asociados y, sobre todo, a los pacientes participantes.

Investigadores asociados a CODIPS

Y. Alba Macías, N. Alonso Pedrol, J. Bayó Llibre, R. Esteve Pérez, M. Freixas Laporta, E. Fau Montoll, M.C. Guzmán Bonilla, M. Mata Cases, A. Moyà Moyà, M. Oller Colom, A. Recasens Gràcia, M. Romaguera Bosch, P. Roura Olmeda, C. Rubio Ripollés, M. Sarró Maluquer, M. Serra Laguarda, M.P. Tejero López, J.L. Tordecillas Domínguez, L.C. Valladares Mateo y E. Vinyoles Bagalló.

Bibliografía

1. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237-41.
2. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460-7.
3. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*. 1994;11:299-303.
4. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann NY Acad Sci*. 2002;958:112-6.
5. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 2:B59-64.
6. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44:1005-10.
7. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, et al. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med*. 2004;21:456-9.
8. Soriguer-Escofet F, Esteve I, Rojo-Martínez G, Ruiz de Adana S, Catala M, Merelo MJ, et al, and Diabetes Group of the Andalusian Society of Endocrinology and Nutrition. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56:213-20.
9. Naik RG, Palmer JP. Preservation of b-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Reviews*. 1999;7:154-82.
10. Pagano G, Tagliaferro V, Carta Q, Casselle MT, Bozzo C, Vitelli F, et al. Metformin reduces insulinrequirement on type 1 (insulin dependent). *Diabetes Care*. 1995;18:1050-64.
11. Lernmark A, Kolb H, Mire-Sluis T. Towards a World Health Organization (WHO) approved standard sample for islet cell antibodies, GAD65 and IA-2 autoantibodies. *Diabetologia*. 1999;42:381-2.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
13. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LL. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:33-40.
14. Monclus Benet JF, Álvarez Vera JI, Arasa Fava MJ, Aguilar Martín C, Viñas Naranjo JJ, Curto Romeu C. Los criterios de ADA-97, prevalencia de diabetes mellitus y las comarcas más meridionales de Cataluña. *Aten Primaria*. 2001;27:178-82.