

**Ramon Gomis**

Emérito Universidad de Barcelona e IDIBAPS
Director Estudios Salud UOC



Caminando hacia el screening universal de la diabetes tipo 1

Hoy día sabemos que existen una serie de observaciones —datos analíticos o clínicos— que pueden indicarnos el riesgo a padecer diabetes tipo 1. Pero ninguna de ellas ha demostrado tener la suficiente especificidad y sensibilidad

como para permitirnos seleccionar las personas cuyo riesgo de sufrir la enfermedad sea alto, y en las que esté indicado un seguimiento continuo, en aras de prevenir o tratar la enfermedad en sus estadios más iniciales.

Hace poco MJ Redondo, de la Universidad de Dallas (Texas), publicó una editorial donde comenta el riesgo a padecer diabetes de 25.000 niños, familiares de primer grado de personas que habían sido diagnosticadas de diabetes tipo 1. Se investigó, en cuáles de ellos se observaba la presencia en el suero de anti-

cuerpos relacionados con la patología autoinmune de la diabetes tipo 1, y se valoró a los quince años quienes habían padecido diabetes y quienes no. En base de ello se comenta el patrón, concentración en plasma y la persistencia en el tiempo de estos anticuerpos, como indicadores precisos para pronosticar, a

quien los presenta, una futura diabetes tipo 1.

En el presente artículo voy a comentar las opiniones de MJ Redondo, que considero de gran valor para situar en su justa medida el valor de la prevención en diabetes. Pero antes quisiera recordar algu- >>

» nas características de la enfermedad, de su historia clínica.

Digamos, **en primer lugar**, que la diabetes tipo 1 no es una enfermedad hereditaria, pero sí que existe una de predisposición a la enfermedad relacionada con la presencia de una determinada secuencia genética (haplotipos relativos a antígenos de histocompatibilidad de clase II (HLA) por ejemplo, no exclusivamente). Es decir, tener uno u otros genes incrementaría –no aseguraría– el riesgo a padecer la enfermedad. Y estas secuencias genéticas son más frecuentes en determinadas familias, aquellas que ya tienen un miembro de ella diagnosticado de diabetes. Así los 25.000 niños seleccionados para incluir en los estudios, fueron familiares de primer grado de personas que ya padecían diabetes tipo 1, hijos o hermanos. No se trata, pues, de un estudio en población general.

En segundo lugar, la diabetes tipo 1 tiene características que la definen como una enfermedad autoinmune. Ello significa que las células que, en teoría, deberían defendernos de una agresión infecciosa o vírica, no sólo se ocupan de defendernos de ella, sino que, hiperactivos, se extralimitan en su función y agreden nuestros propios tejidos. Consideramos la senescencia acelerada y la destrucción de la célula beta productora de insulina, como el eslabón principal que conduce a la diabetes. Por supuesto, como toda enfermedad autoinmune, la diabetes tipo 1 se caracteriza por la presencia de células autoagresivas (linfocitos T), y anticuerpos circulantes en la sangre contra proteínas propias de nuestros tejidos. Y, en consecuencia, en la diabetes tipo 1 encontraremos anticuerpos en suero, en este caso, contra la propia insulina (IAb), contra la decarboxilasa del ácido glutámico (GADAb), contra las tirosin-fosfatasas (IA2Ab) y contra las proteínas transportadoras de Zn (ZnT8Ab). Estos anticuerpos se detectan, años o meses, antes de cuando se establece el diagnóstico y aún pueden detectarse en suero años después.

En tercer lugar, sabemos que las manifestaciones clínicas de la diabetes se acompañan de valores elevados de glucosa en sangre (glucemia) que se utilizan

con criterio diagnóstico. Esta alteración metabólica (glucosa elevada y presencia de cuerpos cetónicos) es debida a una pérdida de masa beta celular que aparece también meses o años antes de diagnosticarse la enfermedad y que coincide con la presencia en suero de los anticuerpos antes referidos, indicando la destrucción celular fue debida a la autoinmunidad antes descrita.

En base a todo ello tenemos información suficiente para afirmar que en determinadas poblaciones susceptibles de padecer la enfermedad la presencia de autoanticuerpos supone un riesgo alto de padecer diabetes tipo 1.

¿Pero, si eso ya lo sabemos, que aporta de nuevo este artículo? Algo nuevo hay, lo comentamos.

En el estudio al que me refiero de los 25.000 niños seleccionados sólo se siguieron, en el tiempo, 7.000, aquellos los cuales se habían determinado auto-anticuerpos (IAb, IA2 Ab y GAD Ab) a los 2 y a los 6 años de edad, y que se habían seguido hasta los 15 años de edad con la intención de observar cuales de ellos serían diagnosticados durante este período de diabetes. Y como resultado, se observó que la presencia de más de un anticuerpo y el título (es decir la concentración de estos anticuerpos en suero) eran los indicadores que pronosticaban un mayor riesgo de sufrir diabetes, si se comparaba con controles de la misma edad con anticuerpos negativos o positivos para un solo anticuerpo o títulos bajos. Estos resultados confirman, en una población amplia y seguida durante un largo período de tiempo, lo que ya sospechábamos, pero de lo que no teníamos evidencias. La presencia de más de un anticuerpo, y en un título elevado, supone un riesgo elevado de padecer la enfermedad antes de los 15 años (un 10% de esta población será diagnosticada de diabetes tipo 1).

No obstante, hay algunos sesgos en el estudio que nos obligan a ser prudentes en las conclusiones. El primer sesgo se refiere a la población estudiada. Todos los niños eran familiares de primer grado de personas afectas de diabetes tipo 1, por lo tanto los resultados observados

no pueden ser extrapolados a población general (screening en escuelas, por ejemplo). El segundo, no sabemos qué sucederá a partir de los 15 años, es decir si aquellos positivos para anticuerpos que no han desarrollado la enfermedad van a sufrirla más adelante. Y por último la población en general era europea, del norte de Europa, población que tiene una incidencia de diabetes tipo 1 mucho más elevada que otras poblaciones del resto del mundo.

Hay una pregunta adicional. A todos estos niños se les determinaron tres anticuerpos, lo señalados IA, IA2, y GAD, pero no se les determinó otro anticuerpo, aquel que es específico contra la proteína transportadora de zinc, ZnT8 Ab. Quizás de haber incluido su análisis los resultados podrían haber sido distintos.

El lector o lectora puede preguntarse para que sirve identificar personas en riesgo si no tenemos ningún tratamiento que pueda detener el proceso autoinmune que nos lleva a la enfermedad. Y, en parte, podemos darle la razón, pero sólo en parte. Es cierto, en la actualidad sirve de bien poco -a efectos prácticos determinar estos anticuerpos e incluso detectarlos en personas sin enfermedad puede generar angustia a la persona investigada y a la propia familia. Pero sí que nos puede servir en un futuro, cuando mediante estos anticuerpos y algunos episodios de alteración glucémica, sin clínica, esté recomendado el uso de tratamientos inmuno-moduladores, ya investigados en ensayos clínicos, de los que dimos razón en otro artículo, útiles para detener el progreso a padecer diabetes. **D**

Ya en 2015, la Juvenil Diabetes Foundation (JDF) se pronunció, en una declaración publicada en la revista Diabetes Care, sobre la importancia de usar estos marcadores en el diagnóstico de la fase inicial de la diabetes tipo 1, descrita como estadio 1, en la que aún no existe hiperglicemia. Para ellos la enfermedad es un continuo, –describen tres estadios– y, en este sentido, la intervención terapéutica ha de ser precoz para evitar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, los expertos que suscribían esta declaración pedían una mayor precisión en los marcadores de análisis. Hoy, tras 7 años se augura que estamos cerca de ello.

MJ Redondo The Lancet Diabetes/Endocrinology 2022; 10: 555-5565