

Dra. Ana Lucía Gómez Gila

Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil. HHUU Virgen Rocío. Sevilla



Estrategias de predicción y prevención en la diabetes mellitus tipo 1

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la insulina fue un hito en la ciencia médica y transformó la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica, tratada con inyecciones de insulina. Sin embargo, el tratamiento con in-

sulina exógena no es una cura, y muchos pacientes experimentan múltiples complicaciones que van desde concentraciones de azúcar en sangre no controladas y cetoacidosis diabética o hipoglucemia largo plazo, que dan lugar a enfermedades cardiovasculares, nefropatía, neuro-

patía, retinopatía y otras comorbilidades graves que ocasionan un aumento en la mortalidad.

Todo ello ha llevado a la necesidad de buscar un enfoque alternativo al tratamiento de la diabetes mediante el estudio de la historia natural de la enferme-»

» dad, el diseño de estrategias de detección del riesgo de padecerla y el desarrollo de ensayos clínicos encaminados a prevenir su aparición.

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES

Brevemente, sobre una base de predisposición genética, la exposición a uno o más agentes ambientales desencadena una reacción autoinmune que conduce a la destrucción de la célula beta pancreática.

Los determinantes de riesgo genético más potentes son algunos genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) que constituyen hasta el 50% del riesgo genético, pero también hay otros loci no HLA. A partir del empleo de técnicas de secuenciación masiva, se han encontrado múltiples variantes genéticas en numerosos lugares del genoma asociadas a riesgo de DM1. Se han identificado al menos 78 *loci* de susceptibilidad que contribuyen a la probabilidad de desarrollar DM1 y se han desarrollado puntuaciones de riesgo genético (GRS), a partir del análisis de los mismos, para predecir la autoinmunidad de los islotes.

Existen varios estudios, muchos de ellos todavía en marcha, que han intentado encontrar los factores ambientales que pudieran desencadenar y/o promover el proceso autoinmune de destrucción de la célula beta pancreática. Se han postulado fundamentalmente factores infecciosos, nutricionales y tóxicos con resultados inicialmente contradictorios y poco concluyentes. En los últimos años se ha modificado el enfoque de estudio de estos factores. Por un lado, se está promoviendo su análisis y recogida de modo prospectivo en vez de retrospectivo, con muestras poblacionales más amplias y, por otro lado, se están analizando de forma estratificada. La edad es uno de los factores estratificadores más importantes de la enfermedad. También es importante destacar que los factores ambientales que desencadenan la autoinmunidad de los islotes podrían diferir de los que promueven su progresión a la diabetes manifiesta.

La DM1 está causada por la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina por mecanismos inmunitarios, en los que participan células B, CD4+ y T CD8+, siendo las células T CD8+ los efectores postulados. A pesar del papel principal

de los linfocitos T en la destrucción de las células beta, las pistas sobre las dianas inmunitarias en la DM1 se originaron al encontrar autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la célula beta. Las primeras observaciones de anticuerpos anti-células de los islotes, consistieron en la detección por inmunofluorescencia de inmunoglobulinas que reaccionaban con los islotes del páncreas. Posteriormente se identificaron los anticuerpos anti-insulina (AAI) anti-decarboxilasa del ácido glutámico (GADA), anti-tirosina fosfatasa IA2 (IA2A) y los anti-transportador de zinc 8 (ZnT8A).

ESTADIOS DE LA DIABETES

Se han desarrollado numerosos estudios de historia natural de la enfermedad mediante el seguimiento de grupos de riesgo desde el nacimiento hasta el diagnóstico clínico en base a dos enfoques: *En primer lugar*, los niños nacidos en familias con DM1 tienen diferentes riesgos a lo largo de su vida dependiendo de si la madre (3%), el padre (5%) o un hermano (8%) tienen la enfermedad. Por lo tanto, uno de los enfoques fue hacer un seguimiento de los recién nacidos con una historia familiar de diabetes de primer grado. *En segundo lugar*, se sabe que la DM1 está fuertemente asociada a los haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLA-DR4-DQ8, solos o combinados. Sobre esta base, el cribado de los recién nacidos se utilizó para identificar a los niños con mayor riesgo genético que podrían ser objeto de seguimiento para detectar la aparición de autoanticuerpos de las células beta.

Estos estudios prospectivos y longitudinales de individuos con riesgo de desarrollar DM1 han demostrado que la enfermedad es un continuo que progresa secuencialmente a ritmos variables pero predecibles, a través de distintas etapas identificables antes de la aparición de los síntomas. El **estadio 1** se define como la presencia de autoinmunidad de las células beta, evidenciada por la presencia de dos o más autoanticuerpos de los islotes con normalidad de la glucemia y es presintomático, el **estadio 2** como la presencia de autoinmunidad de las células beta con alteración de la glucemia en rango que no llega a los definidos para diabetes y también es presintomático, y el **estadio 3** como el inicio de la enfermedad sintomática o diabetes clínica.

La adopción de esta clasificación proporciona una taxonomía estandarizada para la »

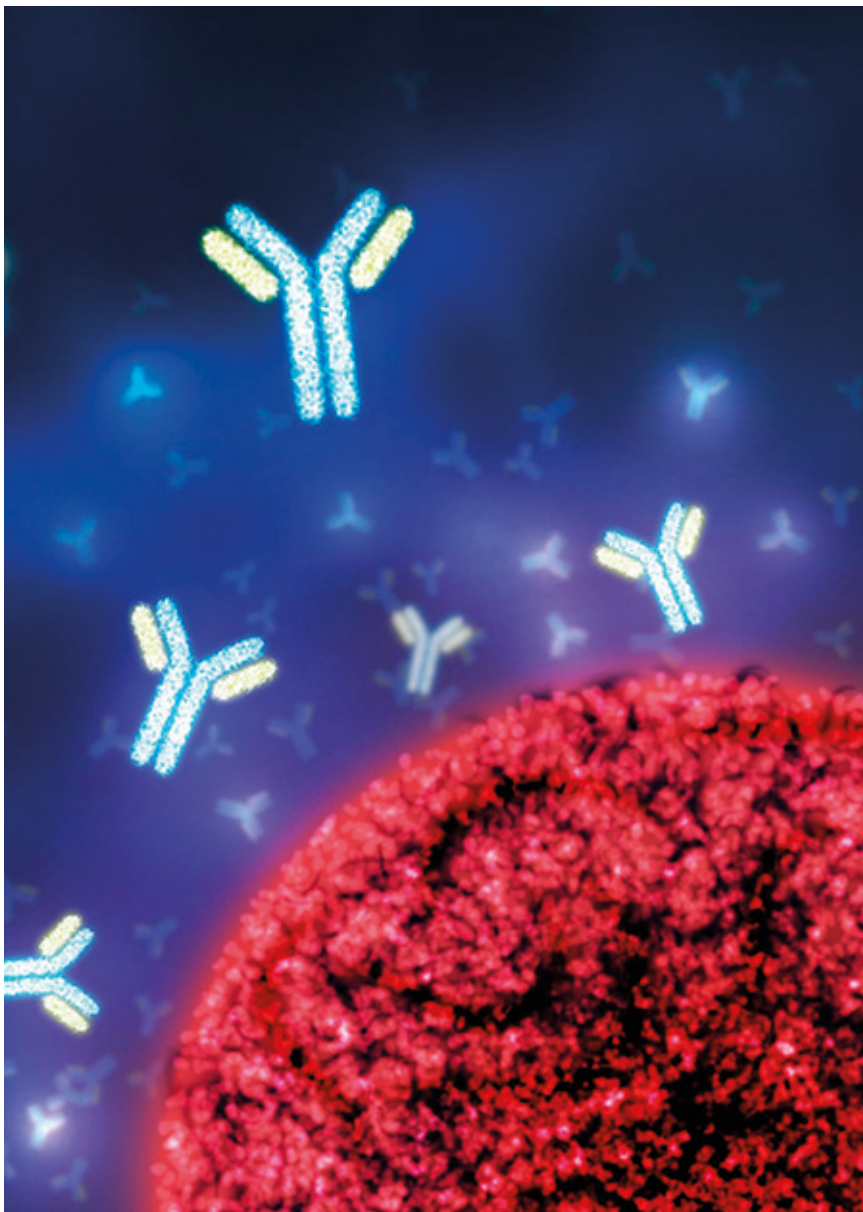
LOS DETERMINANTES DE RIESGO GENÉTICO MÁS POTENTES SON ALGUNOS GENOTIPOS DEL ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO (HLA) QUE CONSTITUYEN HASTA EL 50% DEL RIESGO GENÉTICO, PERO TAMBIÉN HAY OTROS LOCI NO HLA. A PARTIR DEL EMPLEO DE TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA, SE HAN ENCONTRADO MÚLTIPLES VARIANTES GENÉTICAS EN NUMEROSOS LUGARES DEL GENOMA ASOCIADAS A RIESGO DE DM1

LOS ESTUDIOS LONGITUDINALES HAN OBSERVADO QUE LA TASA DE PROGRESIÓN ENTRE LOS INDIVIDUOS CON MÚLTIPLES AUTOANTICUERPOS ES MUY HETEROGÉNEA Y ALGUNAS PERSONAS PROGRESAN MÁS RÁPIDAMENTE QUE OTRAS

» DM1 y ayudará al desarrollo de terapias y al diseño de ensayos clínicos de prevención. Se basa esencialmente en la presencia o no de autoanticuerpos, si bien se está avanzando en la identificación de otros marcadores que mejoren la predicción y ayuden a mejorar la efectividad de la prevención.

Hasta la fecha, la predicción del riesgo mediante el uso de autoanticuerpos se ha basado en el número de autoanticuerpos; se ha demostrado sólidamente que casi todos los individuos con múltiples autoanticuerpos positivos evolucionarán hacia la enfermedad clínica. Sin embargo, los estudios longitudinales han observado que la tasa de progresión entre los individuos con múltiples autoanticuerpos es muy heterogénea y algunas personas progresan más rápidamente que otras. Además, la presencia de autoanticuerpos no conduce necesariamente a la manifestación de la enfermedad y la aparición de los síntomas clínicos es difícil de predecir. Se han realizado otros estudios que investigan las características de los autoanticuerpos de los islotes por su potencial predictivo, más allá de un simple recuento categórico. Entre las características predictivas que han surgido se incluyen aspectos moleculares específicos, como las dianas epítópicas y la afinidad; patrones longitudinales, como los cambios en el título y la reversión de los autoanticuerpos; y perfiles de riesgo dependientes de la secuencia y específicos para el autoanticuerpo y la edad del sujeto.

Existe un aparente cambio predecible en el riesgo de progresión de la enfermedad según el tipo de autoanticuerpo, la secuencia y la edad de aparición. Los AAI transmiten el mayor riesgo como autoanticuerpos primarios en los niños pequeños, GADA y ZnT8A sólo muestran relevancia para estratificar el riesgo en los individuos de mayor edad con una enfermedad de ritmo más lento, y IA2A aparece más tarde en la secuencia como un heraldo consistente y claro de un inminente deterioro de las células beta, independientemente de la edad. Por lo tanto, ha surgido el concepto de que estos patrones y su riesgo de progresión asociado pueden apuntar a vías patobiológicas distintas. La edad, el sexo y el estado HLA afinan aún más las tasas de progresión dentro de las trayectorias, permitiendo una predicción clínicamente útil de la aparición de la enfermedad. Se necesita una mayor comprensión de los mecanismos para determinar si las asociaciones de »



» autoanticuerpos, HLA y edad son indicativas de verdaderos endotipos que justifiquen una investigación terapéutica específica. Aun así, los patrones de autoanticuerpos y su interacción con la edad están proporcionando información sobre distintos perfiles de riesgo que tienen el potencial de informar sobre algoritmos de predicción y estudios mecanísticos.

CRIBADO DE LA DIABETES

Los programas existentes se basan en el cribado genético mediante el estudio de GRS y/o en la determinación de autoanticuerpos. La mayor parte de los programas de detección se han dirigido a familiares de personas con DM1 para mejorar su viabilidad y rendimiento. Sin embargo, el 90% de las personas que debutan con diabetes clínica no tienen antecedentes de diabetes, por lo que en los últimos años se están iniciando estudios en población general.

Algunos programas se desarrollan mediante el estudio de cohortes de nacimiento en las que se analiza el riesgo genético y, a aquellos niños con riesgo positivo se les ofrece el estudio de autoanticuerpos, mientras que otros analizan los autoanticuerpos para el cribado primario después del período neonatal. El cribado mediante autoanticuerpos por sí solo es más costoso cuando se realiza sin preselección genética, pero también es más específico para las fases 1 y 2 de la enfermedad. Cada estudio utiliza una metodología diferente para la detección de autoanticuerpos, así como un protocolo propio de inscripción y seguimiento.

La identificación temprana, la monitorización y el seguimiento regular de los

individuos de alto riesgo pueden reducir las tasas de cetoacidosis (CAD) en el momento del diagnóstico de la DM1 en estadio 3. Es importante destacar que la prevención de la CAD y la inscripción en ensayos clínicos no se consiguen sólo con el cribado; se necesita un seguimiento que requiere la aportación de profesionales sanitarios familiarizados con la importancia de los hallazgos de laboratorio y la enfermedad clínica.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención se han dirigido a todos los estadios evolutivos de la DM1. Hablamos de *prevención primaria* en aquellas actuaciones previas al inicio del daño autoinmune a la célula beta, esto es, en el estadio 0 de la DM1, para intentar evitar su destrucción. La *prevención secundaria* intenta enlentecer esta destrucción una vez iniciado el proceso de autoinmunidad contra la célula beta, si bien todavía no han comenzado los síntomas. Por último, la *prevención terciaria* se establece tras el inicio de la clínica, en la fase 3 de la diabetes para frenar la destrucción de la célula beta pancreática.

ENFOQUES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA

El objetivo de la prevención primaria es prevenir la aparición de la enfermedad o disminuir la probabilidad de padecerla, actuando para disminuir la prevalencia de los factores de riesgo o la susceptibilidad del individuo a la diabetes. Incluye toda aquella intervención realizada antes de que se produzca el daño celular. Se basaría, por tanto, en la neutralización de factores genéticos y/o ambientales desencadenantes del proceso autoinmune.

Es probable que el grado de riesgo de que un niño padezca una DM1 se inicie en el útero y que los alelos de riesgo genético comiencen su efecto desde el nacimiento en una compleja interrelación con los factores ambientales.

La plataforma GPPAD (*Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes*) es una plataforma europea cuyos objetivos son identificar a los niños de la población general con un elevado riesgo genético de desarrollar DM1 y realizar ensayos de prevención primaria controlada aleatoria encaminados a reducir la incidencia de la autoinmunidad de los islotes y la DM1 en los niños.

Dado que los AAI son los que primero aparecen en la diabetes de comienzo clínico precoz, la administración oral de insulina para promover la tolerancia inmunitaria lo antes posible después del nacimiento de los niños con alto riesgo genético de DM1 podría ser una estrategia preventiva. Se está llevando a cabo un ensayo aleatorio controlado con insulina oral diaria frente a placebo, el *Primary Oral Insulin Trial* (POInT; NCT03364868). En este estudio ya ha finalizado el reclutamiento de pacientes, el tratamiento tiene una duración de 3 años, y el criterio de valoración primario es una reducción del 50% en la frecuencia de dos o más autoanticuerpos contra los islotes o la progresión hacia la DM1 durante un máximo de 7 años, con resultados previstos en 2025.

Existe una amplia bibliografía sobre el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la autoinmunidad de los islotes y la DM1. En general, la disbiosis microbiana y las consecuencias para la tolerancia inmunitaria, la inflamación intestinal y »

LA MAYOR PARTE DE LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN SE HAN DIRIGIDO A FAMILIARES DE PERSONAS CON DM1 PARA MEJORAR SU VIABILIDAD Y RENDIMIENTO. SIN EMBARGO, EL 90% DE LAS PERSONAS QUE DEBUTAN CON DIABETES CLÍNICA NO TIENEN ANTECEDENTES DE DIABETES, POR LOS QUE EN LOS ÚLTIMOS AÑOS SE ESTÁN INICIANDO ESTUDIOS EN POBLACIÓN GENERAL



» las funciones epiteliales del intestino son probablemente factores causales en la diabetes, si bien se requiere más investigación. Un ensayo controlado aleatorio dentro de la GPPAD denominado SINT1A (NCT04769037) estudia la capacidad de la suplementación diaria con probióticos frente a placebo, con la hipótesis de que la reducción de la disbiosis puede retrasar la autoinmunidad en niños con elevado riesgo genético de padecer DM1. En el ensayo se utiliza un probiótico de una sola cepa, *Bifidobacterium longum* subespecie *infantis* EVC001, porque es un metabolizador eficiente de los oligosacáridos de la leche humana. El objetivo principal de este ensayo es determinar si la administración diaria de esta bifidobacteria a edades muy tempranas a niños con elevado riesgo genético de DM1 reduce la incidencia acumulada de autoanticuerpos de células beta en la infancia. Sus resultados están previstos para 2028.

El virus *Coxsackie* está fuertemente implicado como uno de los cofactores de riesgo en el desarrollo temprano de la DM1. Se han desarrollado vacunas que están empezando a ensayarse para eva-

luar su eficacia, seguridad y tolerabilidad (NCT04690426)

Otras estrategias de prevención primaria que están empezando a desarrollarse incluyen el empleo de péptidos, vectores de ADN o ARN que codifican autoantígenos de la DM1, intervenciones dietéticas...

ENFOQUES PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA

El objetivo de la prevención secundaria es la detección de la diabetes en su estadio presintomático, entre el inicio del proceso autoinmune y el debut clínico de la enfermedad. La pérdida de función se instaura de manera paulatina en este estadio evolutivo. Para seleccionar la población de estudio se emplean marcadores genéticos, autoinmunes y metabólicos.

Los primeros estudios realizados no dieron los resultados esperados y no invitaban mucho al optimismo, pero otros más recientes han conseguido retrasar la enfermedad al menos en 2 años en un grupo significativo de pacientes.

En los últimos veinte años numerosas investigaciones han identificado varios tipos de células inmunitarias y factores solubles que destruyen las células beta productoras de insulina. Este conocimiento sobre la compleja patogénesis de la enfermedad ha permitido el desarrollo de terapias centradas en el sistema inmunitario para prevenir o retrasar la pérdida de masa de células beta funcionales. Se están ensayando estrategias de intervención antigénica y no antigénica que actúen en cada uno de los pasos que se conocen del proceso de destrucción autoinmune. Algunos tratamientos van encaminados a bloquear respuestas patogénicas, mientras que otros intentan promover la regulación inmunitaria. En cada caso, la respuesta de los sujetos del estudio es muy variable. Se ha propuesto que pudiera obtenerse un mayor éxito terapéutico dirigiendo el tratamiento inmunomodulador a poblaciones específicas de DM1, definidas teniendo en cuenta tanto la edad como las características inmunológicas. Es importante destacar que, tanto si se considera el objetivo de la célula T como el de la B en la DM1, los beneficios suficientes a largo plazo vienen acompañados »

ES IMPORTANTE DESTACAR QUE, TANTO SI SE CONSIDERA EL OBJETIVO DE LA CÉLULA T COMO EL DE LA B EN LA DM1, LOS BENEFICIOS SUFICIENTES A LARGO PLAZO VIENEN ACOMPAÑADOS DE UN RIESGO INHERENTE DE INTRODUCIR OTROS CAMBIOS IGUALMENTE A LARGO PLAZO O INCLUSO IRREVERSIBLES EN EL SISTEMA INMUNITARIO

» de un riesgo inherente de introducir otros cambios igualmente a largo plazo o incluso irreversibles en el sistema inmunitario. Dichos cambios pueden predisponer al paciente a un pronóstico menos favorable para las infecciones virales crónicas.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN TERCIARIA

En el momento del diagnóstico clínico, persiste un porcentaje de células beta que pueden ser protegidas de la destrucción autoinmune mediante distintas estrategias similares a las de la prevención secundaria. Al menos siete terapias autoinmunes no antigénicas (teplizumab, gammaglobulina anti-timocítica, rituximab, abatacept, alefacept, anti-IL21, golimumab) han mostrado modificaciones en el curso de la enfermedad al menos durante un año. También se han obtenido algunos resultados positivos con terapias autoinmunes antigénicas. Se están explorando muchos enfoques basados en la administración de antígenos derivados de células beta o epítomos derivados de ellas (por ejemplo, de la proinsulina o de la GAD).

En todos los estudios realizados se han encontrado mejores y peores respondedores e incluso, personas que no responden. Se están intentando identificar las características que diferencien a unos de otros con el objetivo de diseñar tratamientos personalizados que mejoren la efectividad en cada grupo, incluyendo la identificación de diferentes endotipos (mecanismos biológicos subyacentes) así como los biomarcadores que puedan ayudar a seleccionar a las personas que respondan mejor a cada estrategia terapéutica. Clásicamente se han descrito dos formas de progresión de la enfermedad a su inicio, un grupo con rápida progresión a un estado de mínima secreción de péptido C y otro que permanece en un estado de remisión parcial o casi total con mínimos requerimientos de insulina. Probablemente los diferentes patrones de aparición de autoanticuerpos, junto con el riesgo de progresión asociado sugieren vías pato-biológicas distintas. En un reciente estudio de seguimiento durante 15 años de una amplia muestra de personas con autoinmunidad positiva, su estado de salud progresa a partir de 11 estados latentes distintos englobados en tres

trayectorias diferentes. La categorización de los pacientes en endotipos que se asocian a una mejor respuesta a terapias específicas permitirá mejorar el diseño y los resultados de los ensayos de prevención.

También se están ensayando tratamientos combinados de varios fármacos que mejoren la respuesta e incluso se está planteando la necesidad de asociar tratamientos de inducción, junto con otros de consolidación.

En resumen, se está avanzando en mejorar las estrategias de detección de la DM1 en su fase preclínica y probablemente en los próximos años habrá que incorporar a la cartera de servicios de los hospitales protocolos de cribado, al menos en grupos de riesgo. Se precisan más estudios que permitan enfoques sostenibles para implementar protocolos de cribado en la población general. La terapia inmunológica puede retrasar la progresión de la diabetes clínica y reducir la prevalencia de CAD como forma de comienzo, pero se precisan más estudios para establecer el momento óptimo y el protocolo más adecuado para cada individuo. **D**

BIBLIOGRAFÍA

- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Peter A et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964–1974 | DOI: 10.2337/dc15-1419
- So M, Speake C, Steck AK, Lundgren M, Colman PG, Palmer JP, et al. Advances in Type 1 Diabetes Prediction Using Islet Autoantibodies: Beyond a Simple Count. *Endocrine Reviews* 2021, 42 (5) 584–604. doi:10.1210/endo/bnab013
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Rasmussen CG, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes* 2022; 71: 610–623 | <https://doi.org/10.2337/dbi20-0054>
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study, An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603–613
- Hollander NHM, den and Roep BO. From Disease and Patient Heterogeneity to Precision Medicine in Type 1 Diabetes. *Front Med* 2022; 9:932086. doi: 10.3389/fmed.2022.932086
- Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes* 2021; 70: 1029–1037 | <https://doi.org/10.2337/db20-1112>
- Bluestone JA, Buckner JH, Herold KC. Immunotherapy: Building a bridge to a cure for type 1 diabetes. *Science* 2021; 373, 510–516
- Deligne C, You S, Mallone R. Personalized Immunotherapies for Type 1 Diabetes: Who, What, When, and How? *J. Pers. Med.* 2022; 12: 542 <https://doi.org/10.3390/jpm12040542>
- Kwon BC, Anand V, Achenbach P, Dunne JL, Hagopian W, Hu J et al. Progression of type 1 diabetes from latency to symptomatic disease is predicted by distinct autoimmune trajectories. *Nat Commun* 2022; 13:1514 <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28909-1>