

**Ramon Gomis**

Endocrinólogo Profesor emérito Universidad de Barcelona e IDIBAPS

¿Cuándo, cómo y por qué aparece la diabetes mellitus tipo 1?

No hay dudas pero insistiremos. La diabetes mellitus tipo 1 aparece tiempo antes del diagnóstico de la enfermedad, es decir cuando ésta se manifiesta por la clínica ya conocida: sed intensa, un incremento de la diuresis, mucho apetito y pérdida de peso. Y por supuesto, glicemia elevada. ¿Pero cuando empieza? ¿Meses antes? ¿Años? ¿Y por qué? En un intento de encontrar una respuesta relacionamos su inicio con algún evento próximo, una gripe, un disgusto, una vacuna reciente. Y a la luz de lo que ahora ya conocemos esto no es así. El evento —si existió— apareció ya no meses, sino años antes del diagnóstico de la enfermedad.

Hace unos meses apareció en Diabetologia una interesante revisión de Annette-Gabriele Ziegler¹. Esta autora intenta aportar información reciente acerca de cuándo, cómo y porque aparece esta enfermedad, y lo hace en base a los datos obtenidos de tres recientes e importantes estudios.

El primero, el BABYDIAB/BABYDIET con 30 años de seguimiento de 2441 niños, estudiados desde los primeros meses vida. En base a ello puede establecer una hipótesis fehaciente de cuándo y cómo la diabetes se inicia en niños, y cuál es la relación con el tipo de alimentación.

El segundo, el TEDDY incluye 8676 niños que presentan un mayor riesgo genético para la diabetes mellitus tipo 1. En el TEDDY se estudian los factores ambientales que determinan e inducen una respuesta autoinmune contra la célula beta del islote pancreático.

Por último, el POInT es donde se investiga el efecto de la insulina oral en la reducción del número y el título de los referidos anticuerpos.

En los tres estudios se asume que la presencia de anticuerpos contra los islotes pancreá- ➤



DE HABER ANTICUERPOS EL RIESGO DE PADECERLA ES ALTAMENTE PROBABLE PERO NO SEGURO. LAS RESPUESTAS INDIVIDUALES SON LAS QUE CONDICIONAN QUE ESTE PRIMER DISPARO SUPONGA YA EL INICIO DEFINITIVO DE LA ENFERMEDAD

» ticos, o sus proteínas, sería el disparo de salida para la diabetes mellitus tipo 1, a pesar de que no siempre la enfermedad evolucionará y en algunos casos ya no aparecerá la enfermedad clínica como antes la hemos descrito. De haber anticuerpos el riesgo de padecerla es altamente probable pero no seguro. Las respuestas individuales son las que condicionan que este primer disparo suponga ya el inicio definitivo de la enfermedad. A la luz de esta publicación nos sorprende que los anticuerpos ya pueden aparecer antes de cumplir un año de edad, y que el pico máximo de frecuencia sea entre el año y el año y medio. Algo que no sabíamos. Y esta incidencia se observa tanto en personas próximas a familiares con diabetes mellitus tipo 1 como en individuos que no tienen ningún grado de parentesco con personas que ya padecen la enfermedad. Además nos cuenta que la frecuencia en su presentación así como el número y afinidad de estos anticuerpos decrece con la edad.

Nos podemos preguntar qué sucede para que la enfermedad empiece a edades tan tempranas de la vida. En los primeros meses de vida la célula beta se adapta a los cambios nutricionales y funcionales y vive lo que Ziegler señala como un momento de estrés funcional. A este periodo le llama *periodo fértil*, donde una contribución de factores favorece la autoinmunidad y en consecuencia la aparición de diabetes mellitus tipo 1.

Los anticuerpos iniciales no son generales, van contra una molécula crítica, la insulina o alguna porción de la molécula de insulina. Su frecuencia disminuye con la edad y su presencia, en aquellos que los

adquirieron, no siempre es estable sino que puede llegar a desaparecer. Estaría relacionado con el número de células T auto-reactivas (linfocitos) que nos protegen de la agresiva autoinmunidad.

¿Pero qué sucedió en este período fértil?

¿Y qué debe suceder para que esta primera agresión no progrese?

Primero, este período fértil se caracteriza por un aumento en la secreción de insulina y una caída en los valores de glicemia con un aumento del acúmulo de grasa. Se trata, pues, de un periodo de alta actividad de las células beta, lo que las hace más sensibles a la agresión autoinmune.

Segundo, este período también coincide con un aumento de las infecciones virales de la infancia. Antes de los 18 meses de vida hay un aumento de hasta 4 veces en la frecuencia de las infecciones virales, en especial de virus respiratorios y gastrointestinales.

Aun cuando en determinadas personas los anticuerpos aparecerán más adelante, durante la pubertad e incluso en la edad adulta, el porcentaje de individuos afectados será menor y se trata de otro tipo de anticuerpos. No invalida, pues, la descripción anterior que expusimos sobre la historia de la autoinmunidad en la diabetes mellitus tipo 1. En concreto, y visto en su conjunto, Anette Gabrielle Ziegler, sugiere lo siguiente. Habría una predisposición genética a las enfermedades autoinmunes. Esta predisposición no sería suficiente para que una persona en concreto llegara a padecer diabetes.

Habrían de ocurrir más cosas. Que una agresión, posiblemente de naturaleza vírica, coincidiera con el momento de máxima actividad funcional de los islotes pancreáticos. Sería alrededor del año de edad. Este stress celular haría más sensibles las células beta a la agresión, en un período de la vida en la que ya existe hiperreactividad inmune. Y aparecerían los primeros anticuerpos contra la insulina. De mantenerse, y en base a la secreción citoquinas y a la actividad de determinadas clonas de linfocitos T, la enfermedad progresaría y aumentarían el número y la diversidad de anticuerpos frente a otras proteínas de la célula beta y empezaría el proceso de destrucción de parte de la masa beta, con manifestaciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 1, la hiperglucemia y secreción inadecuada de insulina, punto de partida para el progreso de la enfermedad.

Las secuencias que les acabo de contar no tiene sólo un interés académico, que lo tiene. Estos hallazgos tienen un valor añadido. Nos pueden ayudar en la toma de decisiones estratégicas para limitar la progresión de la autoinmunidad y, por supuesto, de la enfermedad, sea mediante el uso de monoclonales o la aplicación de vacunas, sólo para citar dos ejemplos. Detener la enfermedad, en estas etapas iniciales de su historia natural, es clave para evitar la destrucción continua de las células beta y la consiguiente aparición de la diabetes clínica establecida. No se trata, pues, de una especulación teórica sino de una información científica que en un futuro puede ser de gran ayuda: el saber cómo, cuándo y de qué manera se debe intervenir para detener de la enfermedad diabética. **D**

REFERENCIAS

1.- Ziegler, Anette-Gabriele. The countdown to type1 diabetes: when, how and why does the clock start Diabetologia (2023) 66: 169-178