



Dra. Macarena Alpañés Buesa

Médico especialista Endocrinología y Nutrición
Hospital Puerta de Hierro, Madrid



¿Existen diferentes endotipos en la diabetes tipo 1?

La clasificación diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 es artificial y los límites entre ambas entidades son difusos en numerosas ocasiones. ¿Es la misma diabetes aquella que debuta como cetoacidosis diabética (CAD) y que precisa de tratamiento intensivo

insulínico desde el diagnóstico que la que aparece en una persona de mediana edad con obesidad, resistencia a la insulina y autoinmunidad débilmente positiva? Actualmente ambas están englobadas en diabetes tipo 1 aunque su pronóstico y su manejo no coincidan.

El problema es que la diversidad existente en la naturaleza se debe reflejar de la forma más sencilla posible para que sea asequible a la mente humana. Debemos organizar, estructurar y clasificar para facilitar la comprensión, para hacer protocolos de tratamiento, para conocer el pronóstico. Aunque todas las diabetes tipo 1 coinciden en que la característica fundamental es la pérdida de células beta y un defecto en la secreción de la insulina, la velocidad de pérdida de estas células puede ser muy diferente. Y es la masa de células beta pancreáticas y su capacidad de producir insulina la que predice el riesgo de CAD o la necesidad de tratamiento con insulina.

Se clasifica como tipo 1 aquella diabetes con autoinmunidad positiva y tipo 2 cuando la autoinmunidad es negativa, pero con matices. Por ejemplo, llamamos *diabetes tipo 1b* aquella que reúne características de tipo 1, personas delgadas, con riesgo de CAD y necesidades de insulina, pero con autoinmunidad negativa. O llamamos *diabetes LADA o tipo 1.5 aquella diabetes* que aparece a partir de los 30 años con autoinmunidad positiva y una evolución lenta que permite mantener tratamiento oral o inyectado no insulínico durante al menos 3-5 años.

Muchos diabetólogos hemos optado por describir la enfermedad de cada paciente que no encaje claramente en el cajón de tipo 1 o tipo 2. Cada vez es más frecuente encontrar diagnósticos clínicos de diabetes sin reserva pancreática y autoinmunidad negativa y estudio genético de diabetes monogénica negativa. Esta larga definición describe la realidad de algunos de nuestros pacientes mu-

cho mejor que la diabetes tipo 2. Además, el acceso creciente a estudios genéticos ha abierto un enorme campo de diagnóstico de diabetes monogénicas, neonatales o diabetes mitocondriales que antes se clasificaban erróneamente como tipo 1 o tipo 2. Recientemente en un estudio publicado en *Diabetología*, se comprueba que hasta un 10% de los niños con diabetes tipo 1 y autoinmunidad negativa o anticuerpos antiisletos pancreáticos (ICA) débilmente positivos diagnosticados en Finlandia a partir de 2002, tenían en realidad una diabetes monogénica no diagnosticada¹.

Algunos de los factores que influyen en la heterogenicidad o variabilidad de la diabetes tipo 1 son los siguientes:

1. Edad: Casi un 10% de adultos europeos de raza caucásica con diabetes de reciente diagnóstico tienen evidencia de autoinmunidad pancreática². El término *latent autoimmune diabetes in adults* o diabetes tipo LADA se refiere a aquellos pacientes con diabetes de origen autoinmune, pero con lenta disminución de reserva insulínica. La aparición de diabetes en edades tardías se asocia con mayores niveles de péptido C que declinan lentamente lo que atenúa las diferencias con la diabetes mellitus tipo 2. Esta mayor reserva de célula beta pancreática reduce el riesgo de CAD diabética y permite regímenes insulínicos menos intensivos (en ocasiones basta con insulina basal) que cuando el debut se produce en la infancia o incluso tratamiento no insulínico los primeros años tras el diagnóstico.

También se ha demostrado que la edad es determinante en los pacientes pediá-

tricos y los niños que debutan con menos de siete años tienen una mayor frecuencia de antecedentes familiares de primer grado, mayor susceptibilidad por HLA de riesgo y mayor número de autoanticuerpos, especialmente anticuerpos antiinsulinas, comparado con niños de mayor edad, este grupo se conoce como ENDO-TIPO1 de la DM1. En cambio, los niños de más de trece años tienen un predominio de sexo masculino, una mayor frecuencia de anticuerpos antidescarboxilasa de ácido glutámico (GAD), una mayor duración de los síntomas previos al diagnóstico y mayor frecuencia de CAD³ se conoce como ENDOTIPO 2 de la DM1.

2. Raza: Las razas no caucásicas tienen un inicio más brusco y sintomático de la diabetes con menor prevalencia de autoinmunidad, mejor función de las células beta y menor necesidad de tratamiento intensivo a los dos años del diagnóstico⁴.

La diabetes idiopática o diabetes tipo 1b tiene una etiología desconocida, con autoinmunidad negativa e insulinoopenia persistente y tendencia a la descompensación cetoacidótica. En su mayoría, son personas de origen africano o asiático que pueden tener diferentes grados de deficiencia a la insulina entre los episodios de cetoacidosis por lo que los pacientes tienen necesidades intermitentes de tratamiento insulínico. Se sabe que tiene un importante componente hereditario, pero no asociado a HLA.

3. Genética: se ha visto que algunas variantes genéticas asociadas típicamente a diabetes tipo 2 como el factor de transcripción 7like2 (TCF7L2) también tiene »

**SE CLASIFICA COMO TIPO 1 AQUELLA DIABETES CON AUTOINMUNIDAD POSITIVA
Y TIPO 2 CUANDO LA AUTOINMUNIDAD ES NEGATIVA, PERO CON MATICES.
POR EJEMPLO, LLAMAMOS DIABETES TIPO 1B AQUELLA QUE REÚNE
CARACTERÍSTICAS DE TIPO 1, PERSONAS DELGADAS, CON RIESGO DE CAD
Y NECESIDADES DE INSULINA, PERO CON AUTOINMUNIDAD NEGATIVA**

LA PREVALENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD ESTÁ AUMENTANDO EN LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 DE LA MISMA MANERA QUE EN POBLACIÓN GENERAL

» un papel destacado en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1. Los individuos con diabetes tipo 1 portadores de este polimorfismo presentan un fenotipo similar al visto en diabetes tipo 2 con mayores niveles de péptido C y menor dependencia del tratamiento insulínico⁵.

4. Influencias ambientales: la obesidad o el sobrepeso puede desencadenar en personas genéticamente predispuestas diabetes y esto es cierto tanto para diabetes tipo 1 como para diabetes tipo 2. Las personas con autoinmunidad débilmente positiva y obesidad desarrollarían por lo tanto una diabetes caracterizada por la resistencia a la insulina y el estado proinflamatorio típico de la diabetes tipo 2 pero con el paso del tiempo podrían tener un defecto en la secreción de la insulina debido a su autoinmunidad.

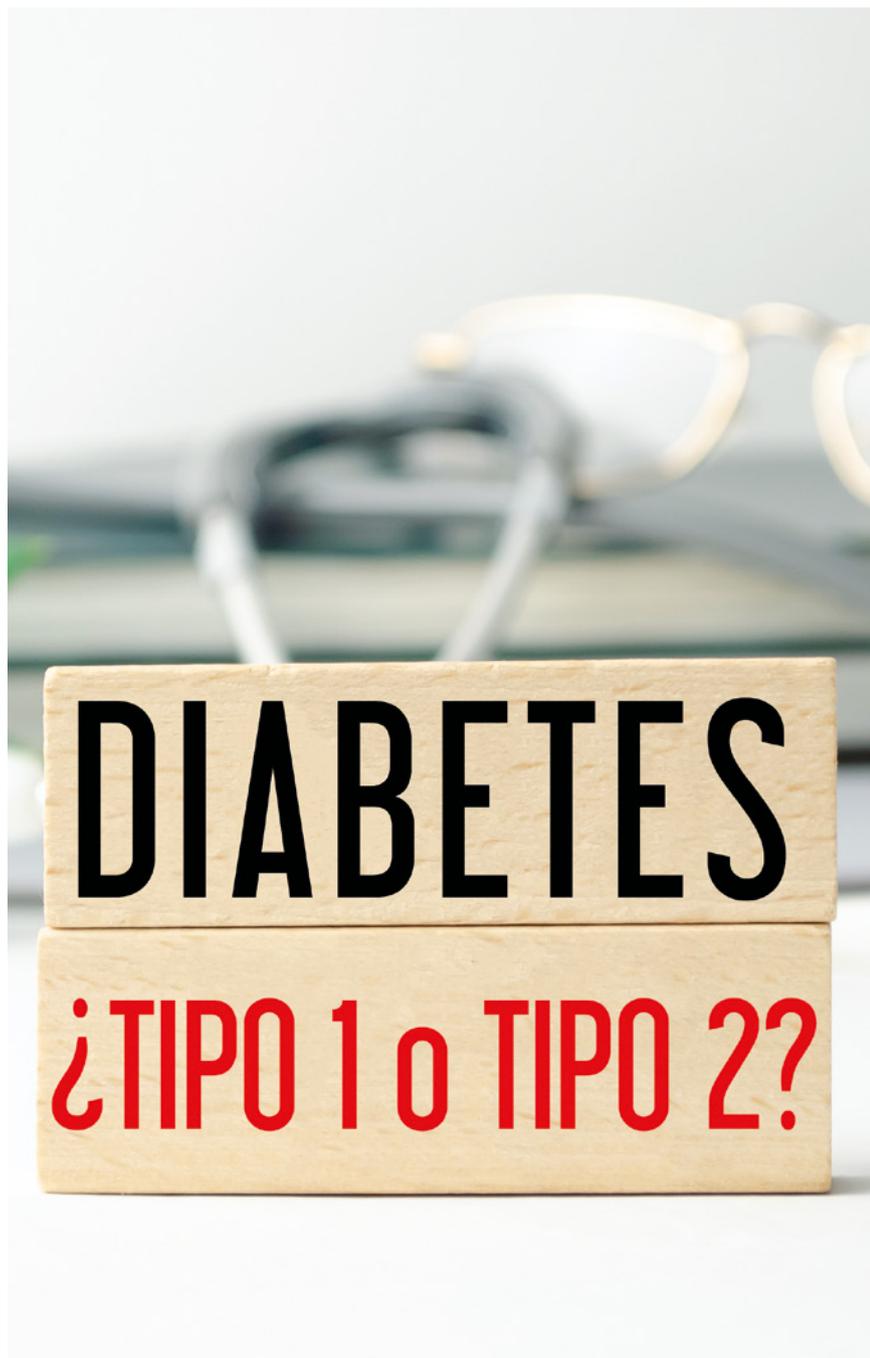
5. Inmunidad: se sabe que aquellas personas con mayor número de autoanticuerpos positivos y mayores niveles de estos tienen una destrucción más rápida de los islotes pancreáticos y mayores requerimientos de insulina exógena el año posterior al diagnóstico.

6. Características metabólicas: en 2011 el estudio SEARCH clasificó a los pacientes diabéticos en cuatro subgrupos:

- a. Autoinmunidad positiva y sensibilidad a la insulina.
- b. Autoinmunidad positiva y resistencia a la insulina.
- c. Autoinmunidad negativa y sensibilidad a la insulina.
- d. Autoinmunidad negativa y resistencia a la insulina⁶.

El papel crucial de la sensibilidad a la insulina en el fenotipo de la persona con diabetes es ampliamente conocido. Distintos factores pueden modificar la sensibilidad a la insulina como son la obesidad o algunas variantes genéticas. La prevalencia de sobrepeso y obesidad está aumentando en los pacientes con diabetes tipo 1 de la misma manera que en población general. Una alimentación descuidada, los alimentos ultra procesados o el sedentarismo puede desequilibrar la balanza tejido magro/tejido adiposo y favorecer la resistencia a la insulina.

7. Curso clínico: La velocidad de destrucción de células beta puede ser muy variable, siendo muy rápida en algunos individuos (general-»





» mente, aunque no siempre, niños) y más lenta en otros (principalmente, pero no de forma exclusiva, adultos). Los niños y adolescentes presentan más frecuentemente CAD como la primera manifestación de la enfermedad mientras que otros tienen una hiperglucemia asintomática y leve que puede cambiar rápidamente a hiperglucemia grave o cetoacidosis tras un desencadenante. Muchas veces los adultos presentan suficiente reserva pancreática para prevenir la CAD durante muchos años e incluso pueden tener menores necesidades de insulina tras el diagnóstico durante meses o años y repentinamente necesitar la insulina para sobrevivir.

8. Riesgo de complicaciones: el diferente riesgo en el desarrollo de complicaciones

depende de numerosos factores que incluyen la duración y el nivel de control de la diabetes, la raza o etnia y el nivel socioeconómico. En general, una mayor función residual de célula beta confiere un menor riesgo de microalbuminuria y retinopatía⁷. Además, el fenotipo del paciente y la asociación de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial o la dislipemia muestran un mayor riesgo de padecer complicaciones macrovasculares como la cardiopatía isquémica. Se ha visto además una cierta predisposición genética al desarrollo de complicaciones y se ha identificado la importancia del gen VEGF para la retinopatía, el ADIPOQ para la enfermedad coronaria y el ELMO1 en la aparición de nefropatía⁸. **D**

EN CONCLUSIÓN:

■ La heterogenicidad de la diabetes tipo 1 tiene implicaciones en la predicción la prevención el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. Un mejor conocimiento de la diabetes tipo 1 y de su fisiopatología permite el empleo de terapia dirigida y personalizada y un mejor conocimiento del pronóstico y la evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Identification of monogenic variants in more than ten per cent of children without type 1 diabetes-related autoantibodies at diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register. *Diabetologia* (2023) 66:438–449.
2. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype. *Diabetes Care* (2013) 36(4):908–913.
3. Heterogeneity of Type 1 Diabetes at Diagnosis Supports Existence of Age-Related Endotypes. *Diabetes Care* (2022) 45(4):871–879.
4. Impact and characteristics of the non-Caucasian population in hospital admissions for diabetes onset during 2003–2010. *Endocrinol Nutr* (2016) 63(6):285–90.
5. The Influence of Type 2 Diabetes–Associated Factors on Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019 Aug; 42(8): 1357–1364.
6. Etiological Approach to Characterization of Diabetes Type: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2011.;34(7):1628–1633.
7. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2014;63(2):739–748.
8. Progress in defining the genetic basis of diabetic complications. *Curr Diab Rep* 17(9):80.