

DIABETES

Diabetes mellitus tipo 1. Epidemiología y etiopatogenia. Prevención y reversión de la diabetes tipo 1

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

Yeray Brito Casillas. Grupo de Diabetes y Endocrinología Aplicada. Instituto Universitario de Investigación Biomédica y Sanitaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Carolina López Cano. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. IRB Lleida. Lleida.

Marta Hernández García. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. IRB Lleida. Lleida.

Epidemiología de la diabetes tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad compleja que afecta a un 2-3 por cada 1.000 habitantes, y representa un 6-10 % de todos los casos de diabetes a nivel mundial. Se caracteriza por la destrucción autoinmune (por nuestras propias defensas) de las células beta del páncreas, que son las responsables de producir insulina.

- La DM1 puede aparecer a cualquier edad, desde niños hasta ancianos, y se diagnostica con mayor frecuencia en niños y adolescentes, con picos de aparición entre los 5-9 años y durante la pubertad.
- Se observa una variabilidad geográfica en la aparición de casos de DM1, con tasas más altas en los países nórdicos y más bajas en América del Sur y China.
- En España, la aparición de casos de DM1 es variable entre las comunidades autónomas, sin un claro patrón norte-sur.
- En las últimas décadas los nuevos casos de DM1 han ido en aumento, especialmente en niños y adolescentes. Este aumento se ha atribuido a diversos factores, como la obesidad, la exposición a virus, la dieta o cambios en la microbiota intestinal.

Causas de la diabetes tipo 1

No se sabe exactamente qué causa la DM1. Sabemos que su aparición resulta de la interacción compleja entre factores genéticos (de la persona) y ambientales (factores externos).

- **Factores genéticos:**
 - Se han identificado varios genes que aumentan el riesgo de desarrollar DM1, siendo el más importante los genes HLA.
 - El sistema HLA ayuda al sistema inmune (células de “defensas”) a distinguir entre las células propias y extrañas (como bacterias o virus).
Ciertas variantes en los genes HLA pueden aumentar la probabilidad de que el sistema inmunitario ataque las propias células beta del páncreas (proceso autoinmune), que son las que fabrican la insulina.
 - Otros genes que contribuyen al riesgo de DM1 son el gen de la insulina (*INS*), *CTLA4*, *PTPN22* e *IL2RA*.
- **Factores ambientales:**
 - Se cree que los factores ambientales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la DM1, aunque no se han identificado de forma concluyente todos los factores implicados.
 - Entre los factores ambientales que se han asociado a un mayor riesgo de DM1 se encuentran las infecciones virales (especialmente por enterovirus), la exposición temprana a proteínas de la leche de vaca o la deficiencia de vitamina D.
- **Autoinmunidad:**
 - La DM1 se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, que son proteínas producidas por el sistema inmunitario

(de defensa) que atacan por error a las células beta del páncreas.

- Estos autoanticuerpos se pueden detectar en la sangre años antes de que aparezcan los síntomas de la DM1, y se pueden utilizar como marcadores para identificar a las personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.
- La destrucción de las células beta se produce gradualmente y, en la mayoría de los casos, no se completa hasta varios años después del diagnóstico.

Prevención y Reversión de la Diabetes Tipo 1

A pesar de los avances en el tratamiento con insulina, no se puede asegurar un control glucémico continuo ni la prevención total de complicaciones asociadas a la DM1. Por ello, existe un gran interés en desarrollar terapias que prevengan o reviertan la enfermedad. En el momento actual no se dispone de fármacos eficaces para prevenir la DM1.

Estadaje de la DM1

Sabemos que la DM1 progresa durante años desde la aparición de marcadores (autoanticuerpos) hasta la fase de aparición de la hiperglucemia y los síntomas. El riesgo de progresar a la fase clínica aumenta con la presencia de más autoanticuerpos.

- Se han establecido distintas fases o estadios para clasificar la progresión de la enfermedad:
 - Estadio 1 (DM1 presintomática con normoglucemia): Presencia de dos o más autoanticuerpos y niveles de glucosa normales.
 - Estadio 2 (DM1 presintomática con disglucemia): Presencia de dos o más autoanticuerpos y niveles de glucosa alterados (prediabetes).
 - Estadio 3: Diabetes clínica con autoinmunidad pancreática.

Niveles en la prevención de la DM1:

- Prevención primaria: dirigida a personas con alto riesgo genético, pero sin autoanticuerpos.
- Prevención secundaria: se realizaría inmediatamente después de la detección de autoanticuerpos, con el objetivo de preservar la función de las células beta productoras de insulina.
- Prevención terciaria: intervención después del inicio clínico de la enfermedad, buscando la remisión parcial, mejorar el control glucémico o reducir las hipoglucemias.

Intervenciones estudiadas para prevenir/revertir la DM1

- Prevención primaria:
 - El uso de fórmulas lácteas sin proteínas de vaca en los primeros 6 meses de vida ha demostrado eficacia en la disminución de la seroconversión en niños con predisposición genética.
 - No se han encontrado resultados positivos con el retraso en la introducción del gluten o la administración de insulina oral.
 - Se recomienda para todos los niños la lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida y prolongarla hasta los 12 meses.
- Prevención secundaria:
 - La administración de antígenos como la insulina (oral, intranasal o parenteral) o GAD65 no ha conseguido retrasar la aparición de la enfermedad. La suplementación con nicotinamida tampoco ha obtenido resultados.
 - Teplizumab:
 - Es un anticuerpo monoclonal anti-CD3 que ha demostrado en un pequeño estudio retrasar la aparición de la DM1 en personas en estadio 2.
 - Redujo la tasa anual de aparición de la enfermedad a la mitad, aunque no evitó la progresión al estadio 3 (diabetes sintomática).
 - Es el primer fármaco aprobado por la FDA para retrasar el desarrollo de la DM1 clínica. La Agencia Europea del Medicamento no lo ha aprobado.
- Prevención terciaria:
 - En los últimos 20 años se han estudiado múltiples fármacos, en su mayoría dirigidos contra los distintos procesos de la respuesta autoinmune, pero no se han conseguido los resultados esperados. Se ha conseguido cierta disminución en la destrucción de las células beta pancreáticas, pero con efectos leves y transitorios, sin mejorar el control glucémico de una manera significativa.

Futuro de la prevención y reversión de la DM1:

- Es necesario investigar más sobre la etiopatogenia de la DM1 para desarrollar terapias más efectivas.
- Al diseñar nuevos estudios es importante tener en cuenta que la DM1 se produce por una combinación de múltiples causas. Se está investigando el uso de terapias combinadas para abordar las diferentes vías implicadas en la respuesta inmune.
- El cribado de la DM1 en estadios precoces (personas sin síntomas) es un tema de debate en la comunidad científica. Hoy en día solo está justificado en el marco de estudios clínicos, ya que no disponemos de un tratamiento seguro y eficaz para su prevención.