

1 Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados. Evaluación inicial y programa de seguimiento

N. González Pérez de Villar



CONTENIDOS

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

INTRODUCCIÓN

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES TIPO 1

- Factores genéticos
- Factores inmunológicos
- Factores ambientales

DIABETES AUTOINMUNITARIA DE APARICIÓN TARDÍA O EN EL ADULTO

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE INDIVIDUOS DE ALTO RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES TIPO 1

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN MARCHA

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los mecanismos implicados en el desarrollo de la diabetes tipo 1 (DM1) autoinmunitaria.
- Establecer la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias.
- Revisar la evaluación y el seguimiento de la DM1 y las otras enfermedades autoinmunitarias.

INTRODUCCIÓN

La DM1 es una enfermedad crónica producida por una destrucción inmunomediada de los islotes beta pancreáticos. Esta destrucción de las células productoras de insulina tiene un origen multifactorial, en el que confluyen factores genéticos predisponentes con factores ambientales, resultando en destrucción de la célula beta y en secreción de insulina deficitaria.

La prevalencia de la diabetes tipo 1 es de 1:300, con un aumento progresivo en su incidencia en las últimas décadas. Representa el 5-10% de los casos de diabetes.

La DM1 autoinmunitaria o de inicio juvenil supone casi todos los tipos de DM1, aunque hay un pequeño porcentaje de pacientes (sobre todo de origen africano y asiático) en los que no se encuentra autoinmunidad, aunque tienen insulinopenia, y que no comparten la susceptibilidad genética mediada por las moléculas HLA (antígeno del leucocito humano). Se la denomina **DM1 idiopática**.

A lo largo de este tema se hará referencia a la DM1 autoinmunitaria.

La historia natural de la enfermedad muestra que el proceso autoinmunitario ocurre mucho antes del diagnóstico clínico de la diabetes, en los primeros años de vida, con un intervalo entre meses y años hasta el debut en la infancia, adolescencia o incluso en la edad adulta.

Por ello, es importante conocer en qué momento/s de la enfermedad intervienen los distintos factores causales. Desde el punto de vista fisiopatogénico, se divide la DM1 en tres fases (Fig. 2.1-1):



- **Fase 1: enfermedad preclínica**, aparición de autoinmunidad sin insulinitis.
- **Fase 2: enfermedad preclínica**, autoinmunidad e insulinitis, disglucemia, pero sin manifestaciones clínicas de hiperglucemia.
- **Fase 3: progresión clínica a diabetes con síntomas de hiperglucemia.**

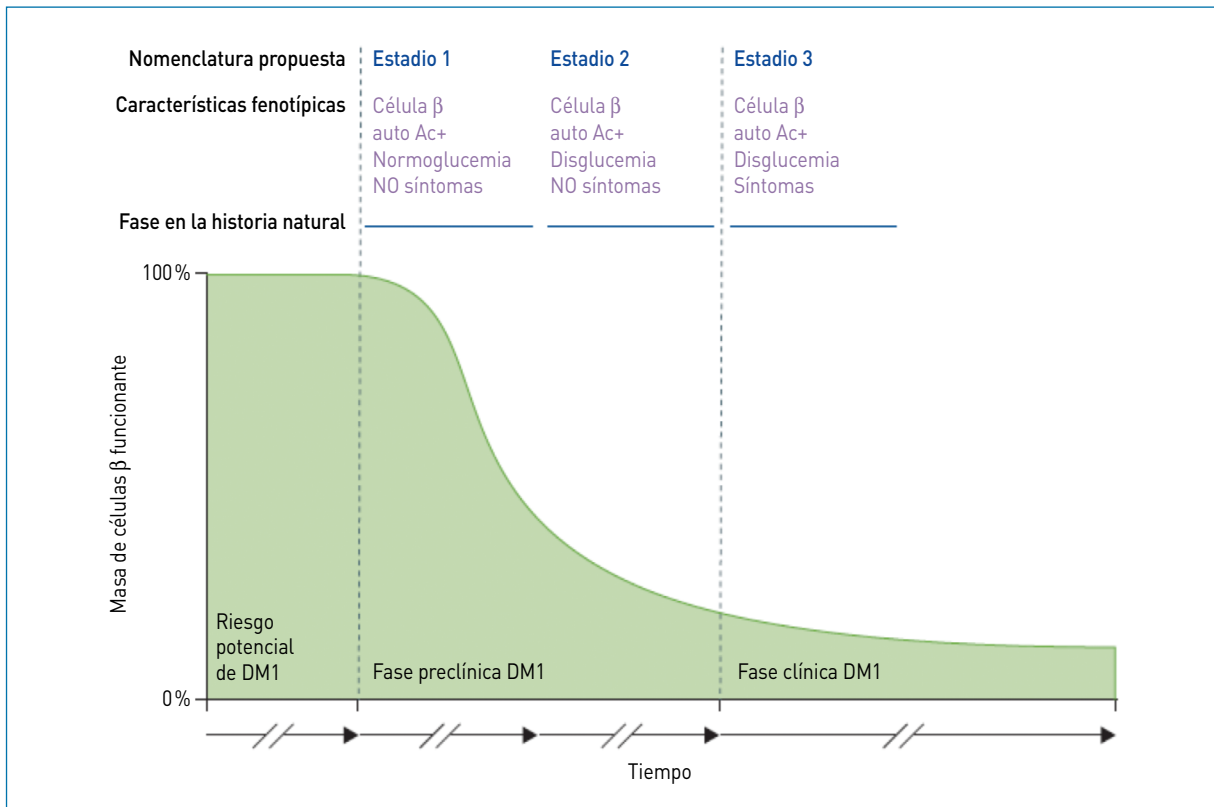


Figura 2.1-1. Fases de la diabetes tipo 1 según la historia natural de la enfermedad. Adaptada de Pociot F., Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. Lancet 2016 Jun 4;387(10035):2331-2339.

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

Tras una breve introducción, se dividen tres bloques, para facilitar el desarrollo de la explicación, los mecanismos etiopatogénicos asociados a la DM1:

- Factores genéticos.
- Factores inmunológicos.
- Factores ambientales.

Esta división es artificial, pues todos se interrelacionan desencadenando la respuesta inflamatoria y la destrucción de la célula pancreática.

Hay un apartado específico de la diabetes tipo LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) (o de inicio tardío).

La frecuente asociación de la DM1 con otras enfermedades autoinmunitarias supone un cribado y seguimiento posterior.

Para finalizar se exponen líneas de investigación en la prevención de la DM1 autoinmunitaria.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad muy heterogénea, en la cual no hay un único factor implicado. Sobre una predisposición genética, determinados factores ambientales inician una respuesta inmunitaria mediada principalmente por células T, pero también B, produciendo inflamación de los islotes beta (insulinitis). La aparición de autoanticuerpos contra estas células o sus componentes (AI1, AI2, GADA, ICAs) marca la fase preclínica (fases 1 y 2). Posteriormente, tras un período de insulinitis crónica y asociado a otros factores (hipótesis de estrés de la célula beta) como la insulinoresistencia, hay una destrucción de masa beta suficiente (insulinopenia) que conduce a hiperglucemia. Es la fase clínica de la diabetes (fase 3), y puede ocurrir mucho después. Se sabe que cuanto más precoz y más autoanticuerpos se encuentren en sujetos predispuestos, más agresiva es la destrucción de los islotes y más precoz es la aparición de los síntomas de diabetes.

Una vez diagnosticada la enfermedad, la evolución y la aparición de complicaciones tampoco es homogénea, lo que probablemente indique factores de susceptibilidad individual implicados en la fase final de la enfermedad.



El diagnóstico de **insulinitis** se realiza por la presencia de infiltración linfocítica en los islotes de Langerhans productores de insulina (al menos 15 CD45+ células/islote en al menos tres islotes). Si esta infiltración está alrededor, se denomina periinsulinitis, y si está en el interior, intransulinitis; la primera es la más frecuente en humanos.

En la insulinitis se encuentran varios tipos de células y productos:

- Infiltración linfocítica mayoritariamente de células T CD8, aunque pueden encontrarse otras (la diversidad es mayor a mayor tiempo de evolución).
- Células B CD20 (productoras de autoanticuerpos y, por tanto, marcadores precoces en la fase preclínica).
- Depósito de hialuronano y de sus proteínas unidoras. Este compuesto parece que favorece la adhesión y la migración de los linfocitos. En ratones, antagonizar este depósito previene de la progresión a diabetes.
- Catepsinas que podrían favorecer la penetración de los linfocitos dentro de los islotes.

La insulinitis sólo afecta al 10-30% de los islotes productores de insulina, y se produce de forma gradual, **sin que exista una correlación entre la masa beta residual, la duración de la enfermedad o la edad al diagnóstico**. Esto explica la presencia de péptido C en personas con diabetes incluso muchos años después de la aparición de la enfermedad (el 80% tienen péptido C al primer año ante una comida mixta, el 60% a los 2 años).

Esta afectación parcial de los islotes implica que para la aparición de la enfermedad clínica es preciso que haya otros factores más allá de esa insulinitis limitada, como la disfunción global de la célula beta o la inflamación. Por ello, cualquier terapia que se dirija única y exclusivamente a revertir la insulinitis (deplecionando las células T autorreactivas) tendría una respuesta limitada y parcial.

ETIOPATOGENIA DE LA DIABETES TIPO 1

Desde un punto de vista docente, se han dividido los posibles agentes causales de la DM1, en cualquiera de sus estadios, en genéticos, inmunológicos y ambientales. Todos ellos están intrínsecamente relacionados e interactúan entre sí, por lo que su división es puramente metodológica:

- **Factores genéticos:**
 - Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).
 - Otros genes.
- **Factores inmunológicos:**
 - Respuesta inmunitaria humoral (autoanticuerpos).
 - Respuesta inmunitaria celular.
 - Respuesta inmunitaria innata.
- **Factores ambientales:**
 - Dieta.
 - Virus.
 - Microbioma.

Factores genéticos

Las personas que desarrollan DM1 tienen una predisposición genética. No se trata de una enfermedad de herencia monogénica, sino que es poligénica. Existen polimorfismos de múltiples genes implicados, los más importantes relacionados con el CMH, que contribuyen a una agregación familiar del 41%. Así, se ha descrito en asociación con DM1 la presencia de HLA-DQ α , DQ β , HLA-DR, preproinsulina, PTPN22, CTLA-4, interferón *induced helicase*, receptor IL2 (CD25), KIA0035 (gen *lectin-like*), ERBB3e, BACH2, PRKCQ, CTSH, C1QTNF6.

Algunos locus se comparten con la enfermedad celíaca, de ahí la frecuente coexistencia de ambas enfermedades: RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2. De ellas, destaca CCR5, cuya pérdida de función, si es homocigota, duplica el riesgo de desarrollar DM1.

De todos los genes, los que mayor efecto tienen sobre el desarrollo de la diabetes son los alelos del HLA, seguidos del polimorfismo del gen de insulina, *PTPNN22*. Sin embargo, estos alelos sólo contribuyen en menos del 50% a la susceptibilidad genética. Ello da una idea de la complejidad de la herencia en esta enfermedad.



La posibilidad de que un hijo de un paciente con DM1 desarrolle diabetes es de un 6%, del 5% entre hermanos y aproximadamente del 50% en gemelos univitelinos; el riesgo de los bivitelinos es similar al de cualquier otro hermano.

Complejo mayor de histocompatibilidad

Los genes que confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo de DM1 en el CMH están localizados en la región del HLA en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21) (Fig. 2.1-2). Esta región contiene los genes que codifican las moléculas clase II del CMH que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APC).

Las moléculas clase II del CMH son proteínas formadas por cadenas α y β , que se unen al antígeno y permiten que éste sea presentado a los receptores de antígenos de los linfocitos T, mediadores de la respuesta autoinmunitaria destructora de la célula β pancreática. La susceptibilidad para desarrollar diabetes se modifica por la distinta afinidad por autoantígenos, la cual está determinada por sustituciones de un aminoácido de esas cadenas («residuos»). La mayor parte de los pacientes con DM1 tienen el haplo-

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

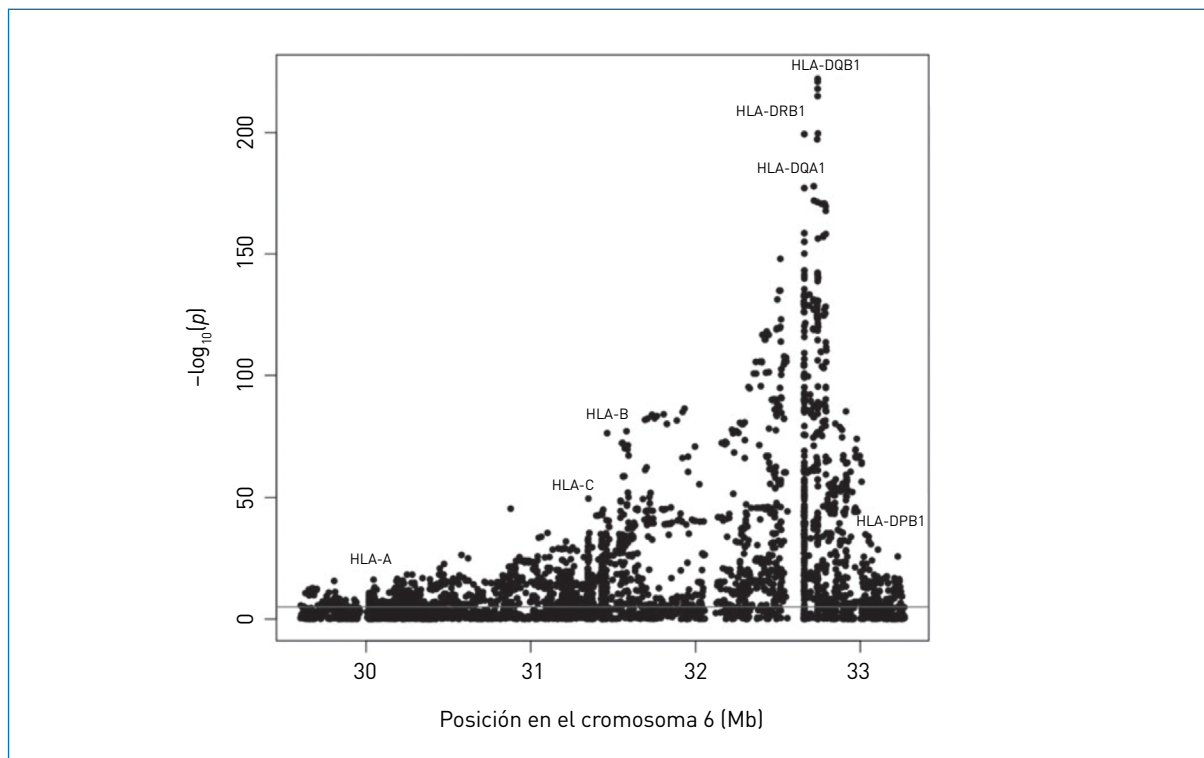


Figura 2.1-2. Representación de los principales polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad asociados a la diabetes tipo 1. Adaptada de Pociot F., Kaur S., Nielsen LB. Effects of the genome on immune regulation in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl 22:37-42.

tipo HLA-DR3,DQB1*0201 (DR3-DQ2) o el HLA-DR4,DQB1*0302 (DR4-DQ8); la susceptibilidad es aún mayor si son portadores de ambos (heterocigosis DR3/4).

Hay otros alelos del HLA, como el HLA-A (HLA-A*24), HLA-B (HLA-B*18 y B*39) (pertenecientes al HLA clase I) y HLA-DPB1 (HLA clase II) que también contribuyen de forma independiente en el desarrollo de diabetes. La prevalencia de estos haplotipos varía con la etnia: son más frecuentes en países nórdicos y menos en China. Por el contrario, se han descrito alelos que confieren protección contra la DM1, como el DQB1*0602.

Un estudio realizado en una subcohorte finlandesa del DIPP (*Diabetes type 1 Prediction and Prevention*) plantea que las mutaciones en las moléculas HLA clase II serían las responsable del inicio de la autoinmunidad, mediada por los T *helper*-CD4, mientras que estas otras moléculas del HLA clase I influirían en la progresión a diabetes (insulinitis) mediada por células T citotóxicas-CD8.

Otros genes

En general, se precisa de la presencia de genes del CMH para que se desarrolle la DM1, pero no son suficientes por sí mismos para desencadenar la diabetes, sino que colaboran otros genes que no se encuentran en el CMH.

Se ha descrito que sujetos con polimorfismos del gen del promotor de la insulina, en concreto en la región 5, se asocian a mayor expresión de insulina en el timo y menor desarrollo de diabetes. Un cambio de aminoácido en la cadena del gen de la tirosina-fosfatasa específica del linfocito (PTPN22) está presente en algunas poblaciones con DM1 y en otras enfermedades autoinmunitarias, como la celiaquía.

Otro polimorfismo implicado es el gen del antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico, según un metaanálisis de 33 estudios con más de 5.000 pacientes.

Mutaciones en el STAT3 se asocian a causas monogénicas de autoinmunidad en etapas precoces, como DM1, enteropatía autoinmunitaria y disfunción tiroidea.

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

Otra mutación conocida es la del gen responsable del FOXP3, un factor de transcripción que modula la activación y proliferación de los linfocitos T efectores y que produce autoinmunidad neonatal, incluida DM1, descrita en el síndrome IPEX (*immune dysregulation, poliendocrinopathy, enteropathy, X linked*).

Hay algún estudio que encuentra asociación con el gen que codifica el *Toll-like receptor 3* (TLR3). Este receptor se activa ante la presencia de replicación viral, favoreciendo la liberación de citocinas proinflamatorias con el fin de destruir las células infectadas por los virus. En sujetos predispuestos, una mutación de este receptor TLR3 produciría una respuesta excesiva citotóxica contra las células β favoreciendo su destrucción. Se han descrito polimorfismos del TLR3 en sujetos de una cohorte finlandesa, en Sudáfrica y en Brasil.



En conclusión, los haplotipos del HLA clase II HLA-DR3,DQB1*0201 (DR3-DQ2) y el HLA-DR4,DQB1*0302 (DR4-DQ8) son los que individual y conjuntamente (heterocigosis DR3/4) confieren una mayor susceptibilidad para padecer DM1. Sin embargo, existe un innumerable grupo de genes implicados, tanto del CMH como ajenos, que tienen su papel en la aparición de la autoinmunidad y en el desarrollo de la insulinitis y cuyo estudio y genotipificación, aunque aún lejos de ser una realidad, permitiría identificar precozmente y clasificar a los individuos por su riesgo, estudiando los factores ambientales desencadenantes que en cada caso podrían influir y permitiendo diseñar herramientas terapéuticas más personalizadas y dirigidas a evitar la aparición de autoinmunidad (fase preclínica) y/o la destrucción de la célula β y progresión a la fase clínica de la enfermedad.

Factores inmunológicos

Se analizarán a continuación los factores inmunológicos.

Autoinmunidad. Respuesta humoral

La DM1 se debe a destrucción inmunomediada de los islotes productores de insulina (insulinitis autoinmunitaria) en sujetos genéticamente predispuestos. La aparición de los autoanticuerpos precede a la insulinitis en el curso temporal de la enfermedad. Identificar en este momento la enfermedad (fase preclínica) y evitar la destrucción del islote permitiría una prevención del desarrollo de la insulinodeficiencia y de los síntomas clínicos; por eso hay un amplio y dinámico campo de estudio en esta área.

La **presencia de autoanticuerpos** es del **85 % en la DM1 clínica y preclínica**. La ausencia de anticuerpos no sirve para diferenciar clínicamente la enfermedad (en cuanto a grado de descompensación metabólica y complicaciones), pero su presencia sí se asocia a una destrucción más acelerada de la célula β pancreática. Tradicionalmente se ha dividido a la DM1 en tipo DM1 autoinmunitaria (DM-1A), si hay autoanticuerpos, y DM1 idiopática (DM-1B), si no los hay.

La duración de la fase preclínica es muy variable; es menor cuanto menor edad tengan los sujetos, variando entre unos pocos meses y años. En el estudio DIPP, la media de duración estaba en 30-36 meses en niños < 10 años, medido desde la aparición de autoanticuerpos hasta la aparición de síntomas.



Los cinco autoanticuerpos que se identifican son: los anticuerpos contra las células productoras de insulina (ICA), los anticuerpos antiinsulina (IAA), los anticuerpos contra la isoforma 65 kDa de la glutámico-acido-decarboxilasa (GADA), los anticuerpos contra la molécula IA2 relacionada con la *protein-tyrosina* (IA-2A) y los anticuerpos contra el transportador de Zn 8 (ZnT8A).

Se han realizado varios estudios de cohortes infantiles de alto riesgo de desarrollar DM1, algunas ya con muchos años de seguimiento. Los datos que se exponen a continuación recogen información de estos estudios: DIPP (finlandesa), BABYDIAB (alemana), DAISY (estadounidense).

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

La primera descripción de la existencia de los anticuerpos contra ICA fue realizada por Bottazo et al. hace más de 40 años. En realidad, lo conforma un grupo heterogéneo que incluyen también a los IA-2A, GADA y ZnT8A. La correlación es más fuerte con los IA-A2 y con los ZnT8A, y menor con los GADA. En una cohorte de niños finlandeses el ICA era el más frecuente detectado (92,3%), seguido del IA2A (76%), del GADA (67%) y del ZnT8A (62,7%). Un 34% de los pacientes tenían positividad para los cuatro, casi un 20% para los cinco (Fig. 2.1-3).

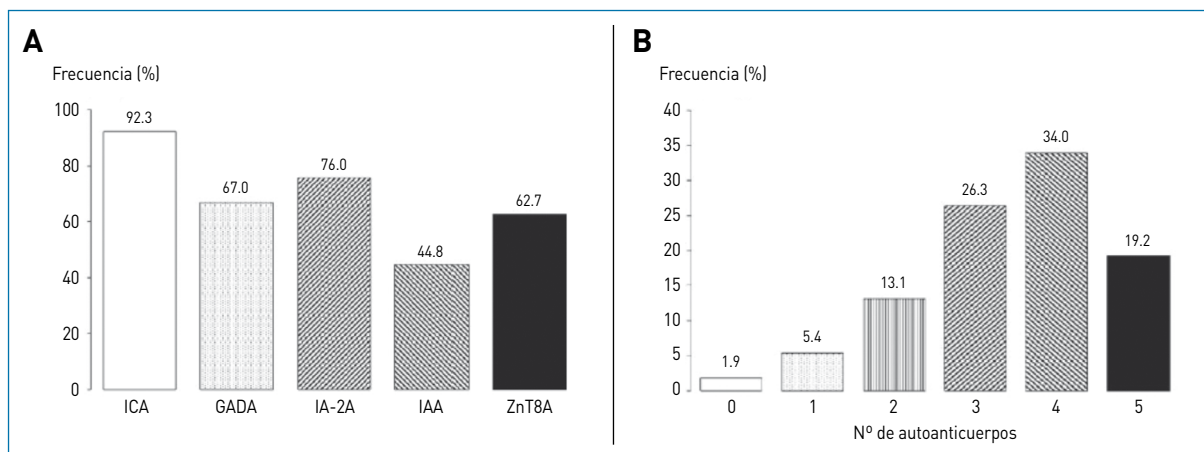


Figura 2.1-3A y B. Frecuencia de autoanticuerpos en la cohorte DIPP finlandesa y número de autoanticuerpos presentes en cada individuo. ICA: Ac antiinsulares; GADA: Ac antiGAD; IA-2A: Ac anti IA2; IAA: Ac antiinsulina; ZnT8A: Ac antitransportador del Zinc 8A. Adaptada de Knip M., Siljander H., Ilonen J., Simell O., Veijola R. Role of humoral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl 22:17-24.

Desde el punto de vista temporal, **los primeros que aparecen, incluso antes de los 6 meses, son los IAA, seguido de los ICA, GADA e IA2A.** Es importante recordar que una vez que se inicia el tratamiento con insulina exógena, casi todos los sujetos desarrollan anticuerpos contra la insulina, por lo que ya no servirá como marcador de la diabetes autoinmunitaria. Sin embargo, recientemente se ha observado que en ocasiones son las GADA las primeras en aparecer en algunos sujetos, y que aparezca uno u otro va a depender de la susceptibilidad genética pero también del tipo y el momento de exposición al factor ambiental.

La seroconversión en etapas tempranas se asocia a mayor riesgo de progresión a diabetes clínica (64% a los 2 años y 82% a los 3 años) en la cohorte DIPP. Entre el año 2 y 3 de vida es donde mayor seroconversión se produce, lo que sugiere que quizás haya que centrarse en los factores ambientales de la primera infancia, incluyendo el período fetal.



Los análisis conjuntos de todas las cohortes, que incluyen a más de 133.700 niños, describen un riesgo de progresión a diabetes de un 44% en los primeros 5 años de vida, 70% a los 10 años y 84% a los 15 años, sin diferencias por país estudiado. Se encontraron cuatro factores predictores independientes: seroconversión <3 años, genotipo de riesgo alto DR3/DR4-DQ8, sexo femenino y tres o más autoanticuerpos.

Los autoanticuerpos se producen ante un **autoantígeno** que desencadena la respuesta. Se ha implicado a la **insulina y a la proinsulina**, que activaría a los IAA, primeros en aparecer, los cuales se correlacionan con la presencia de HLA DR4-DQ8. Así, se propone que cambios postranslacionales en la proinsulina/insulina podrían inducir la respuesta humoral (linfocitos B) y la respuesta de las células T.

La **isoforma 65 kDa de la glutámico-ácido-decarboxilasa (GAD)** es el autoantígeno que activa a las GADA alrededor de los 4-5 años de vida, y se correlaciona bien con el haplotipo HLA DR3-DQ2.

La **proteína asociada a la insulina-2 (IA2)** neuroendocrina es una tirosina-cinasa involucrada en la exocitosis de los gránulos de insulina. Los IA2A aparecen más tarde que los IAA y las GADA. El anticuerpos contra el autoantígeno **transportador de zinc 8 (ZnT8)** es el último en detectarse y el primero en descender, pero está presente en un 26% de los casos en los que los otros anticuerpos son negativos.

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

Según progresa la enfermedad, van apareciendo nuevos autoantígenos sobre los que actúan los autoanticuerpos y las células T. A esto se le denomina *epitope spreading*. De esta manera, se ha observado que las respuestas de autoanticuerpos contra múltiples autoantígenos de los islotes se asocian con enfermedad clínica. Entre estos autoantígenos destacan: el autoantígeno 69 kDa de las células insulares (ICA69), la proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa-6-fosfatasa (IGRP), la cromogranina A (ChgA), el receptor de insulina, los antígenos jun-B, 16 y CD38, periferina y la proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP).

La pregunta es si estos autoanticuerpos son sólo biomarcadores de la enfermedad o participan de forma activa como agentes causales. Se ha observado que en ratones diabéticos no obesos (NOD) para linfocitos B hay una resistencia a la aparición de diabetes autoinmunitaria. Asimismo, la administración de rituximab causa una depleción de los linfocitos B y retrasa la pérdida de secreción del péptido C en pacientes con DM1 de reciente comienzo. Estos hallazgos apoyarían un papel activo de los autoanticuerpos en la progresión clínica de la enfermedad.

Una intervención teórica precoz para reducir la aparición de estos autoanticuerpos parece una forma atractiva de prevenir la progresión a DM1 clínica. En el estudio piloto del *Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk* (TRIGR), una fórmula materna hidrolizada antes de los 9 meses reducía la aparición de autoanticuerpos un 50% a los 10 años en sujetos de riesgo. Sin embargo, los resultados a 6 años del ensayo no fueron diferentes entre la rama de fórmula hidrolizada que en la de fórmula estándar, por lo que se ha decidido continuar hasta los 10 años.



En conclusión, parece que los autoanticuerpos siguen siendo el factor predictivo de progresión a DM1; la positividad de dos o más es la que representa más riesgo. La correlación de algunos autoanticuerpos con diferentes haplotipos de riesgo del HLA permitiría clasificar en formas diferentes a la enfermedad, con curso temporal diferente, para así buscar factores ambientales desencadenantes o diseñar herramientas terapéuticas contra estas dianas en momentos distintos de la vida. La aparición de autoanticuerpos no es un simple biomarcador de la enfermedad, sino que implica un papel activo en la progresión a fases clínicas de la enfermedad. A los 10 años de la aparición de éstos, un 70% de los sujetos ha desarrollado DM1.

Respuesta celular

La participación de IgG contra autoantígenos de los islotes implica la participación de las células T en la respuesta inmunitaria. Se ha descrito el caso de un varón de 14 años que tenía una agammaglobulinemia ligada al X y que desarrolló una DM1, en ausencia de inmunoglobulinas. Se plantea, por tanto, que los linfocitos B están implicados en la patogenia de la DM, pero que no son imprescindibles.

Los linfocitos T-CD4 reconocen epítomos de moléculas del HLA-II, como el IA2. Las células dendríticas (presentadoras de antígeno) pueden presentar el antígeno IA2 a las T-CD4, estimulando la respuesta inmunitaria celular. En la DM1 se ha descrito un incremento de las células dendríticas cercano al diagnóstico de la diabetes. Ello sugiere una acción sinérgica entre los autoanticuerpos IA2A y las células dendríticas, modulando la activación de los CD4+, responsables de la respuesta citotóxica contra los islotes.

Respuesta innata

Los neutrófilos son las primeras células que se activan ante un foco inflamatorio. Además de la acción macrofágica conocida, los neutrófilos interactúan con otras células (macrófagos, células dendríticas, *natural killer*, etc.) liberando citocinas, productos de desgranulación, radicales libres de oxígeno y factores solubles de reconocimiento (PRMs), que estimulan la fagocitosis y activan al complemento, estimulando la respuesta inmunitaria innata para combatir al agente patógeno.

Los neutrófilos también están involucrados en la iniciación de la respuesta T específica y de la inmunidad mediada por linfocitos B, a través de mediadores solubles o por interacción directa célula a célula.

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

Sin embargo, la activación y liberación de sustancias por neutrófilos aberrantes o una activación excesiva de éstos pueden dañar al huésped, exacerbando e incluso iniciando enfermedades autoinmunitarias como el lupus, la esclerosis múltiple y otras vasculitis. Se ha descrito daño a las células β pancreáticas mediado por neutrófilos, tanto vía citocinas y productos solubles como por interacción directa célula-célula, favoreciendo la activación de la respuesta inmunitaria celular (Fig. 2.1-4).

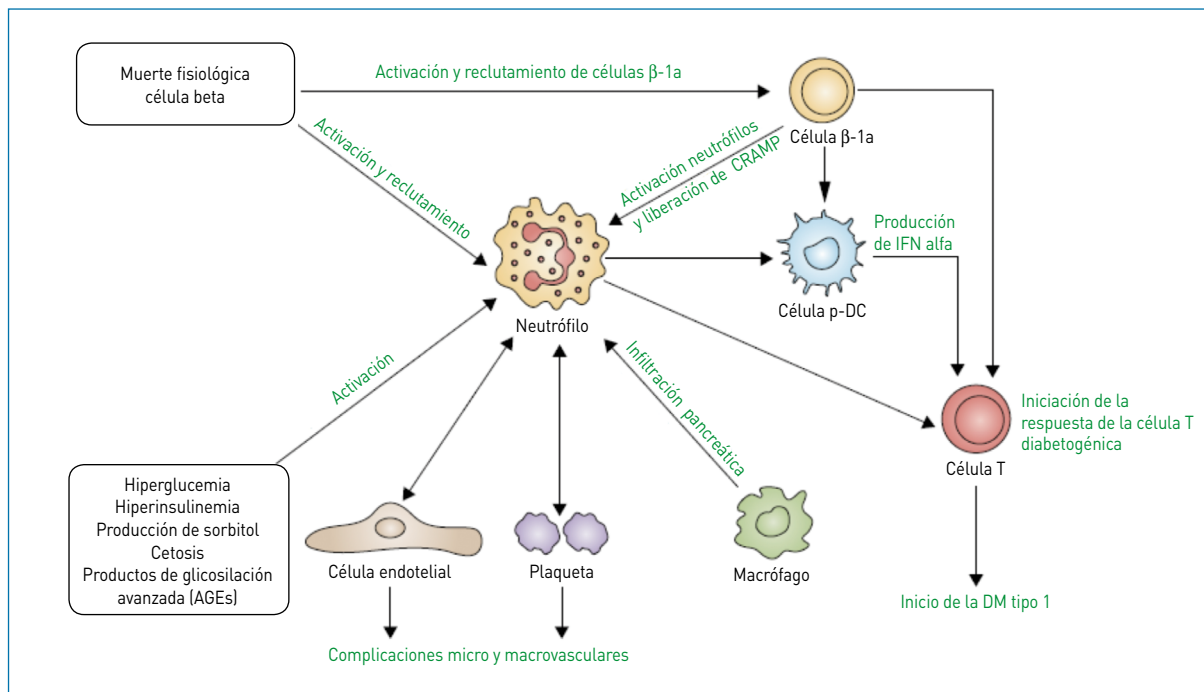


Figura 2.1-4. Respuesta inmunitaria innata en la patogénesis de la diabetes tipo 1. Adaptada de Huang J., Xiao Y., Xu A., Zhou Z. Neutrophils in type 1 diabetes. J Diabetes Investig 2016 Sep;7(5):652-663.

De hecho, terapias antineutrófilos, como anticuerpos contra selectinas e integrinas expresadas en los neutrófilos (L-selectina, anti-VLA-4 o *very late antigen-4*) han mostrado retraso en el desarrollo de insulinitis, mediante reducción de la adhesión leucocitaria. Los anticuerpos contra la α-4 integrina o los anti-LFA-1 (*leucocyte function antigen-1*) inhiben la destrucción de los islotes mediada por los linfocitos B en ratones. La combinación de algunos de estos anticuerpos, como los LFA-1 y la α-4 integrina, no sólo previene la diabetes durante el tratamiento, sino que se mantiene cuando se suspende (en ratones). No hay estudios en humanos, pero parece una vía prometedora para la prevención de la diabetes en su fase preclínica.

Factores ambientales

La incidencia de DM1 se ha incrementado en los últimos 30 años. Hay varios hechos que apoyan el papel de la influencia del ambiente y del estilo de vida:

- Los emigrantes tienden a igualar el riesgo de desarrollar diabetes al riesgo de los habitantes del área al que migran.
- En Europa, individuos genéticamente parecidos difieren en su riesgo de diabetes según el estatus socioeconómico.
- Carácter estacional de los picos de incidencia de diabetes.
- Diferencias en la edad al debut en sujetos con similar predisposición genética: ¿factores neonatales, intraútero o en la primera infancia relacionados con el estilo de vida?

Ya se ha dicho que la presencia de dos o más autoanticuerpos contra las células pancreáticas implica la aparición de diabetes en un 70% de los niños antes de los 10 años. Pero ¿cuáles son los factores que desencadenan la progresión de la enfermedad con desarrollo de **insulinitis e insulinoopenia**?

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

Se han propuesto varios candidatos: virus, toxinas, factores dietéticos, cambios en el microbioma, tanto en la época prenatal como posnatal y en la infancia. A continuación, se resumen los más importantes.

Es importante recordar que no tiene por qué ser sólo uno, y que probablemente uno se asocie a otros para desencadenar la respuesta inflamatoria y la destrucción final de los islotes β .

Factores dietéticos

Estudios observacionales han encontrado asociaciones entre la exposición a diferentes factores dietéticos y el desarrollo de la diabetes preclínica y clínica.



Esta exposición puede ser tan temprana como en el útero materno y se plantean tres principales mecanismos de acción: a través de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGES, por sus siglas en inglés) como resultado del procesado de alimentos a altas temperaturas; por acción directa de toxinas naturales en vegetales, compuestos nitrosos, y/o por modificación del microbioma intestinal.

Los AGES podrían actuar induciendo estrés oxidativo en las células β .

Pueden dividirse los factores dietéticos según el momento de la exposición. Como se verá, no existe una homogeneidad en los resultados de los estudios en la mayoría de los nutrientes estudiados.

Exposición fetal. El consumo materno de vegetales de raíz, patatas, frutos rojos y café se ha asociado de forma inversa con la autoinmunidad de la célula β .

Mención especial merecen los productos lácteos: la margarina baja en grasa se asocia con menor riesgo de autoinmunidad, y la leche fresca y el queso, con menos riesgo de la enfermedad clínica (fase 3). Sin embargo, la leche agria (*sour milk*) es un factor de riesgo para la enfermedad. Esta leche se calienta a mayor temperatura que las demás y podría explicar una mayor inmunogenicidad.

No parece que el consumo de omega 3 en el último trimestre de la gestación se asocie con autoinmunidad de los islotes o diabetes tipo 1 clínica. Los estudios con vitamina D dan resultados contradictorios según sea el trimestre de la gestación estudiado (no protege en primer trimestre y sí parece en tercer trimestre). Pero **¿es la vitamina D en sí o su acción?** Recientemente, determinadas variantes del receptor de vitamina D en la madre se han asociado a riesgo de DM1 en el niño independientemente del genotipo de éste.

El consumo de minerales o vitaminas antioxidantes no se asocia a riesgo de diabetes.

Alimentación en la primera infancia. La **lactancia materna** ha sido ampliamente estudiada, y estudios epidemiológicos parecían arrojar un resultado favorable de ésta sobre protección de diabetes tipo 1. La composición de la leche materna depende de la ingesta de la madre. Así, la elevada ingesta de carnes procesadas y de aceites vegetales durante la lactancia se asocia a mayor riesgo de autoinmunidad de los islotes (aceites y carnes) y de diabetes (carnes rojas), posiblemente vía producción de AGES y la acción tóxica de los compuestos nitrogenados (nitritos, N-nitroso) como proinflamatorios.

La introducción de la leche de vaca temprana (y finalización de la lactancia materna) también se ha asociado a mayor riesgo de diabetes en metaanálisis; sin embargo, los estudios prospectivos no han podido confirmarlo. El estudio TRIGR comparó una fórmula de leche de vaca entera frente a una fórmula hidrolizada en niños con alto riesgo de DM1. En el estudio piloto se encontró un retraso en la aparición de autoanticuerpos antiislotes en los de fórmula hidrolizada en los primeros 6-8 meses que no se confirmó en el análisis preliminar del ensayo clínico a los 6 años de seguimiento. El estudio sigue en marcha hasta cumplir 10 años.

La introducción del gluten tanto precoz como tardíamente se asocia con mayor riesgo de autoinmunidad. El consumo precoz de patata y vegetales de raíz también, según un estudio finlandés (en la época fetal la asociación era inversa).

Alimentación en la segunda infancia. Tanto el elevado consumo de leche de vaca (>0,5 L/día) como el de azúcares refinados y bebidas azucaradas se han asociado con progresión a diabetes tipo 1. Se ha

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

observado un posible efecto protector del ω 3-linoleico. Hasta la fecha, la suplementación con vitamina A, vitamina E, selenio o zinc no parece asociarse a menor riesgo de autoinmunidad o/y progresión a diabetes.

La suplementación con vitamina D, en un estudio finlandés, se asoció de forma inversa a desarrollo de diabetes, pero no se ha confirmado de forma consistente en otros estudios, ni tampoco el estatus de vitamina D.

Además de la acción de los alimentos *per se* o de sus nutrientes, los hábitos dietéticos y la forma de producción de los alimentos se ha modificado en el último siglo. Así, el procesado ha aumentado y la suplementación con nutrientes y vitaminas es habitual. Es probable que ello también haya modificado la composición microbiana y de prebióticos de los alimentos, y que estos alimentos no sean los mismos o que su acción sobre el organismo no sea la misma que años atrás.



No está todavía bien aclarada la relación directa de determinados nutrientes y la aparición de DM1. Se han descrito asociaciones con exposición fetal a algunos productos lácteos. En la infancia, la introducción temprana de la leche de vaca e interrupción de la lactancia materna, el gluten y el exceso de azúcares pueden jugar un papel en el inicio de la respuesta inmunitaria en sujetos genéticamente predispuestos. El papel de la vitamina D no está bien definido: su deficiencia se asocia a diabetes en estudios observacionales, pero los estudios de suplementación no han dado resultados satisfactorios en la prevención de DM1.

La complejidad del factor dietético va más allá del propio alimento; puede deberse a determinados nutrientes de dicho alimento en concreto, a su forma de producción o a la interacción de éstos con la microbiota intestinal en cada individuo. No se puede llegar a afirmaciones definitivas de causalidad.

Virus

El aumento de la incidencia de la diabetes tipo 1 en general, y en algunos países en particular, se asocia al aumento de otras enfermedades autoinmunitarias como la celiaquía, la tiroiditis autoinmunitaria o las alergias. En Finlandia hay 5 veces más diabetes que hace 60 años incluso en niños de bajo riesgo genético. Por ello, se baraja la influencia de factores ambientales, en concreto virus.

Se conoce que hay determinados virus que producen una infección crónica o latente en el huésped modulando la respuesta inmunitaria de éste. Por otro lado, algunos genes relacionados con la DM1 regulan la respuesta inmunitaria a virus (MDA-5, PTPN22, TYK2).

La primera evidencia de virus con tropismo sobre el páncreas es el virus de las paperas. La vacunación universal contra este virus, sin embargo, hubiera producido un descenso en la incidencia de diabetes tipo 1, algo que no ha ocurrido.

Los enterovirus, sin embargo, sí se han asociado de forma más directa al desarrollo preclínico y clínico de la DM1. Hay varios hechos que apoyan esta teoría: por un lado, el carácter estacional de la diabetes, similar al de la infección por enterovirus, que son capaces de producir una infección persistente y latente; por otro lado, la presencia de enterovirus en biopsias de islotes β en humanos vivos recién diagnosticados, y en tercer lugar, la asociación epidemiológica de infección por enterovirus e incremento del riesgo de DM1.

El mecanismo de acción por el cual los enterovirus podrían estar implicados en la etiopatogenia de la diabetes tipo 1 no es único. La infección por enterovirus afecta de forma primaria a los islotes desencadenando una respuesta inflamatoria potente (insulitis). Si el organismo no puede erradicar los enterovirus, se produce una replicación lenta del ácido ribonucleico (ARN) viral y de proteínas, estimulando mayor inflamación y desarrollo de autoinmunidad. Además, podrían darse reacciones cruzadas entre proteínas virales y del huésped (**mimetismo molecular**) estimulando la autoinmunidad. Por último, no puede descartarse que el enterovirus no inicie, pero sí facilite la destrucción de un islote ya alterado.

Estas hipótesis se han planteado en el estudio DIPP, en el cual se estudia a niños de riesgo, desde el período fetal, recogiendo muestras periódicas de sangre y heces para anticuerpos antienterovirus y ARN viral, y pareándolo con controles sanos de similares características. En este estudio se ha observado que la aparición de anticuerpos/ARN viral de enterovirus es precoz y precede a la detección de autoinmunidad

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

pancreática (1-2 años de vida). Incluso hay datos que apuntan a que la infección por enterovirus en la mujer embarazada parece asociarse a mayor riesgo de DM1 en el hijo.

Dentro de los enterovirus, que conforman una amplia familia, no todos tienen tropismo por el páncreas. Son la familia de los **Coxsackie B**, y **sobre todo, el B1** (más que B2-B6), los que parece que afectan más a los islotes β y al páncreas.

La relación que se ha observado entre diabetes tipo 1 e infección por Coxsackie B es inversa, al contrario de lo que podría pensarse. Los autores la explican como la *hipótesis de la polio*: la reducción de la incidencia de la infección por polio en el siglo XIX hizo que los casos que aparecían de ésta se produjesen en niños más mayores, no protegidos por los anticuerpos maternos. En el caso de los enterovirus, en Finlandia, uno de los países con menor incidencia de infecciones por enterovirus se observa una alta incidencia de DM1, ¿asociada a infección por **enterovirus tardía**?



Por tanto, la teoría de la infección por virus como factor de riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 parece estar fundada. La asociación epidemiológica, el hallazgo en biopsias de islotes de enterovirus, su tropismo por el páncreas y la capacidad de infección crónica apoyarían esta teoría, sobre todo, la infección por Coxsackie B. No es bien conocido si son un factor que inicia el proceso de la autoinmunidad (a favor de ello se ha visto que la aparición de anticuerpos antienterovirus precede a la de autoanticuerpos del islote) o un factor acelerador de un proceso ya iniciado de autoinmunidad.

La posibilidad futura de utilizar vacunas anti-Coxsackie B como prevención primaria de DM1 o antivirales para erradicar la replicación del virus latente y evitar o retrasar daño de la célula β (prevención secundaria o terciaria) es una opción que resulta muy atractiva.

Microbioma

La flora intestinal de cada individuo se adquiere ya desde el nacimiento y está modulada por la dieta y el entorno que la rodea.

Los niños que nacen de parto vaginal tienen una población bacteriana similar a la del tracto genital materno, compuesto principalmente por *Prevotella*, *Lactobacillus* o *Sneathia* spp. Sin embargo, los niños nacidos por cesárea adquieren las bacterias procedentes de la piel de la madre, de la piel de los individuos que participan en el acto quirúrgico y de los materiales que se utilizan; son principalmente *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp.

A partir de entonces, la dieta va a ser uno de los principales moduladores de la flora del individuo. La lactancia materna favorece el contacto con las bacterias de la mama y la aréola, enriqueciéndose en especies productoras de ácido láctico. Los niños alimentados con biberón, por el contrario, adquieren otras familias, como *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides* spp.

En los primeros 3 años de vida, la flora es muy inestable, dependiente de la introducción de los distintos alimentos sólidos, de las infecciones y de los antibióticos recibidos. A partir de los 7 años la composición de la microbiota es muy similar a la de la edad adulta, con un 90% de *Firmicutes* y *Bacteroidetes*.

En adultos, se han descrito dos enterotipos basados en la microbiota predominante y que se asocian a patrones dietéticos diferentes. Así, el **enterotipo *Bacteroides*** se asocia a dieta occidental, rica en proteínas animales y grasas saturadas. El **enterotipo *Prevotella*** se asocia a dieta más oriental, rica en carbohidratos, fibra y polisacáridos vegetales, pobre en proteínas y grasas animales. Inicialmente se creía que estos enterotipos eran muy estables, pero hoy se piensa que es más dinámico y que un individuo puede pasar de uno a otro, y por ello, idealmente, es importante tomar varias muestras de flora intestinal en tiempos diferentes y de distintas partes del tubo digestivo (si se pudiese fácilmente).

La importancia de la microbiota radica en que ésta modula la respuesta inmunitaria incluso antes del nacimiento. Se ha observado que ya en la placenta, existen bacterias comensales en baja cantidad, simi-

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

lares a las del microbioma oral de la madre, y que el feto inicia tolerancia inmunológica intraútero ante estos antígenos. El sistema inmunitario intestinal se comienza a desarrollar a partir de la semana 11 de la gestación, y a las 16 semanas hay células B y T funcionantes. Sin embargo, la respuesta inmunitaria ante posibles antígenos está bloqueada, quizá porque en el líquido amniótico hay proteínas unidoras de lipopolisacáridos (LPS) e histonas neutralizantes de endotoxinas, que impiden la activación de los *Toll-Like receptors* (TLR), evitando así una sobre-reacción de un sistema inmunitario inmaduro.

Tras el nacimiento, la dieta y la microbiota son factores decisivos para la maduración adecuada de este sistema inmunitario. La dieta es la principal fuente de antígenos, y la microbiota actúa a dos niveles: inicia la secreción de IgA secretora (sIgA) para reducir la permeabilidad intestinal y evitar la penetración y colonización por gérmenes, y, por otro lado, favorece el desarrollo de la tolerancia oral previniendo la aparición de reacciones de hipersensibilidad contra antígenos inocuos que llegan por el tracto digestivo.

Una flora intestinal «sana» permite una respuesta inmunitaria adecuada. Sin embargo, su alteración o «disbiosis» puede favorecer una pérdida de la integridad de la membrana intestinal, el paso de antígenos de la dieta y de productos bacterianos y desencadenar una respuesta inmunitaria en sujetos genéticamente predispuestos.



La diabetes tipo 1 se asocia con la introducción de determinados antígenos de la dieta de manera precoz.

Así, la **exposición a proteínas de leche de vaca** (caseína β bovina) se asocia con mayor riesgo de autoinmunidad de los islotes. Las variantes A1, A2 y B de esta proteína tienen un polipéptido (pro-Gly-Pro-Ile-Pro) que está también en el transportador de glucosa GLUT2 presente en las células pancreáticas. Una posible explicación sería una **reacción cruzada dirigida inicialmente contra la caseína de la vaca y que desencadenaría una respuesta autoinmunitaria contra el GLUT2**. Por el contrario, la caseína humana, presente en la leche materna, no produce esta inmunogenicidad al estar sustituida la prolina por valina.

Se ha propuesto que una **dieta rica en gluten** puede favorecer una **disbiosis** que desencadene diabetes tipo 1. Sin embargo, si la administración del gluten es progresiva y en menor cantidad, entre los 3-7 meses de edad, parece disminuir el riesgo de padecer diabetes. Los niños con DM1 tienen alterada la reactividad de las células T contra el trigo tanto en intestino como en tejidos periféricos, observándose altos títulos de isotipos de IgG antigliadina y de IgA antigliadina. El gluten aumenta la permeabilidad intestinal (alterando las uniones estrechas), pasando al interior y activando a las células dendríticas que migran por el sistema linfático hasta el páncreas, favoreciendo la activación de células T autorreactivas y desencadenando la autoinmunidad contra los islotes.



Esta disbiosis, que parece favorecer una respuesta aberrante del sistema inmunitario, se asocia a autoinmunidad y a progresión a diabetes clínica.

Consiste en cambios en la flora intestinal, con **predominio de *Bacteroides***. Hay una relación proporcional entre el número de autoanticuerpos y la abundancia de *Bacteroides*. Algunos autores concretan el subtipo de *Bacteroides* asociado a diabetes tipo 1, como *Bacteroides dorei* o *Bacteroides vulgatus*, proponiéndolos como «predictores de aparición de autoinmunidad». Otros estudios no lo han confirmado.

Sí se ha observado un descenso de *Bacteroides* y aumento de *Prevotella* al iniciar insulina (patrón similar a la de niños sin diabetes), como una señal de restitución de la flora, aunque esta restitución no es completa, y una explicación puede estar en la dieta que se inicia ante el diagnóstico de la diabetes. Ésta incluye modificaciones, como el control de la ingesta de carbohidratos, muchas veces resultando en la

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

disminución de éstos y el aumento proporcional de las grasas, características estas, como hemos dicho previamente, típicas del *enterotipo Bacteroides* y alejada del *enterotipo Prevotella*, más saludable. Ello mantendría el predominio de *Bacteroides* limitando la recuperación completa del equilibrio de la microbiota intestinal y, por tanto, de la respuesta inmunitaria alterada (Fig. 2.1-5).

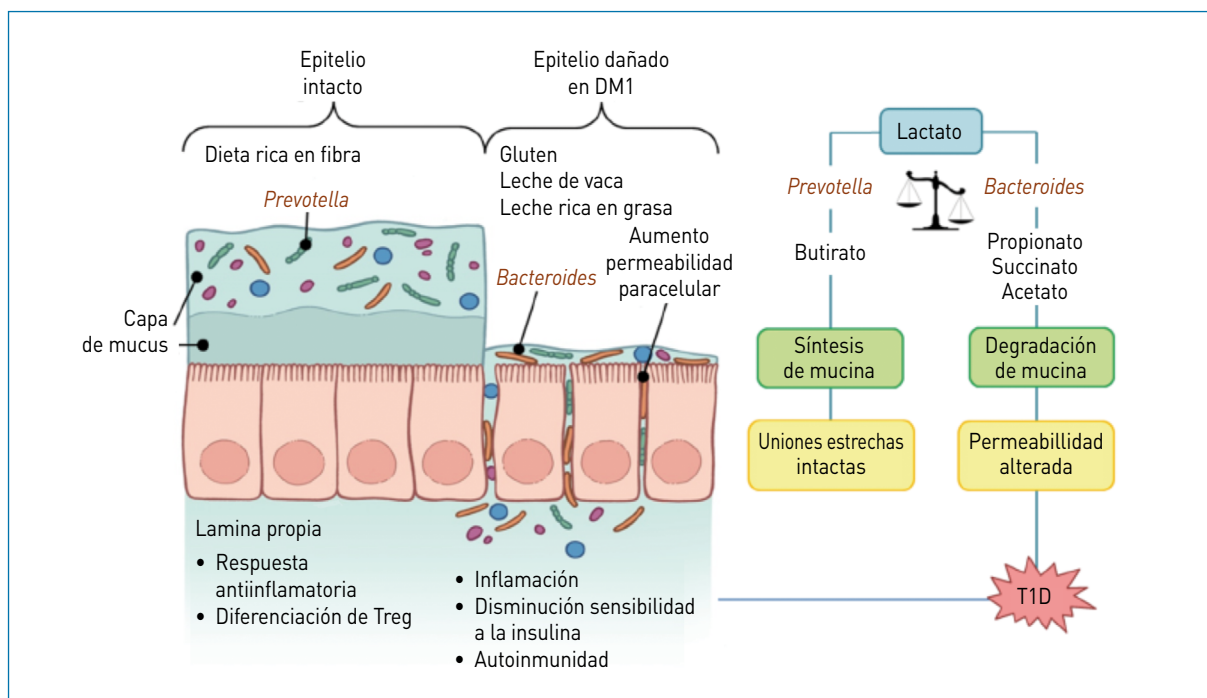


Figura 2.1-5. Papel de la microbiota en la patogénesis de la diabetes tipo 1. Adaptada de Mejía-León ME., Barca AM. Diet, Microbiota and Immune System in Type 1 Diabetes Development and Evolution. *Nutrients* 2015 Nov 6;7(11):9171-9184.

Las bacterias intestinales modulan la respuesta inmunitaria del huésped a través de sus metabolitos. Los componentes de la dieta son fermentados por las bacterias intestinales. Un mismo sustrato puede sufrir diferentes vías metabólicas según el tipo de bacteria que colonice ese tubo digestivo. Así, el lactato, cuando predomina *Prevotella*, es metabolizado a butirato. Este ácido graso de cadena corta (SCFA) tiene un efecto beneficioso múltiple sobre la mucosa intestinal: disminuye la permeabilidad de la membrana favoreciendo la síntesis de mucina, inhibe la activación de la vía de señalización NF-κB modulando la respuesta inmunitaria inflamatoria y favorece la diferenciación extratímica de células T reguladoras.

El butirato también actúa en el páncreas. Se asocia con la expresión del péptido antimicrobiano relacionado con la catelicina (CRAMP) en las células beta, que parece tener un papel protector en el desarrollo de diabetes induciendo una supresión del proceso inflamatorio en los islotes. También activa al receptor 2 de ácidos grasos (FFAR2) involucrado en la regulación de la señalización de la insulina en el tejido adiposo, en la secreción de GLP-1 en intestino y en la supresión de la acumulación grasa, reduciendo la insulinoresistencia.

Por el contrario, cuando el lactato es metabolizado por *Bacteroides* se producen otros SCFA: propionato, acetato o succinato que ejercen el efecto opuesto: reducen la síntesis de mucina aumentando la permeabilidad intestinal y bloquean las células T reguladoras, favoreciendo el paso de antígenos al enterocito, la presentación de éstos a los *Toll-like receptors* y la activación de la respuesta inflamatoria.



Desde el punto de vista terapéutico, modular la microbiota permitiría actuar sobre las distintas fases de la enfermedad. Así, se hipotetiza que una modificación de la flora ya intraútero (flora materna), al nacimiento y durante la primera infancia podría prevenir la aparición de la autoinmunidad.

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

De hecho, se ha observado que los hijos de madres con una dieta rica en proteínas y grasas tienen un riesgo aumentado de autoinmunidad y DM1 en los años siguientes.

La lactancia materna, frente a la leche de vaca entera, ha mostrado reducir la inmunidad pancreática. La administración de probióticos y/o prebióticos en niños con alimentación artificial ha conseguido modificar la flora, haciéndola similar a la de los niños con lactancia materna. Sin embargo, sus efectos a largo plazo no se conocen.

El posible efecto protector de la leche de vaca hidrolizada se estudia en el TRIGR con resultados positivos en el estudio piloto, pero no concordantes en un análisis preliminar a los 6 años, a la espera de su finalización en 2017.

La introducción gradual del gluten, a partir del 3º-7º mes, favorecería una tolerancia inmunológica mejor y una menor reactividad contra la célula β.

Una vez que el proceso autoinmunitario ha aparecido, evitar la progresión a enfermedad clínica es clave. La dieta parece ser un factor modificable, como modulador de la microbiota. La administración de probióticos y prebióticos es otra vía, aunque se cree que los cambios en la flora son transitorios, limitados al tiempo de administración de éstos.

El trasplante fecal, siempre unido a modificaciones de la dieta, para inducir un enterotipo *Prevotella* frente a *Bacteroides* más duradero, puede ser otra vía terapéutica.

Por último, la administración de fármacos protectores de la mucosa, como el tanato de gelatina, permitirían reducir la permeabilidad de la mucosa, reduciendo la translocación bacteriana, la activación de citocinas inflamatorias y la inflamación.



En conclusión, los factores ambientales son necesarios para el desarrollo de la DM1 en sujetos con un haplotipo de riesgo. Actuarían ya en período prenatal, neonatal y en primera infancia, tanto favoreciendo la aparición de la respuesta inmunitaria (autoanticuerpos) como modulando la progresión hacia destrucción de célula beta y enfermedad clínica. Son muy variados y engloban factores dietéticos, modificaciones de la microbiota intestinal y virus. También se han descrito factores protectores o «enlentecedores» de la enfermedad (Fig. 2.1-6).

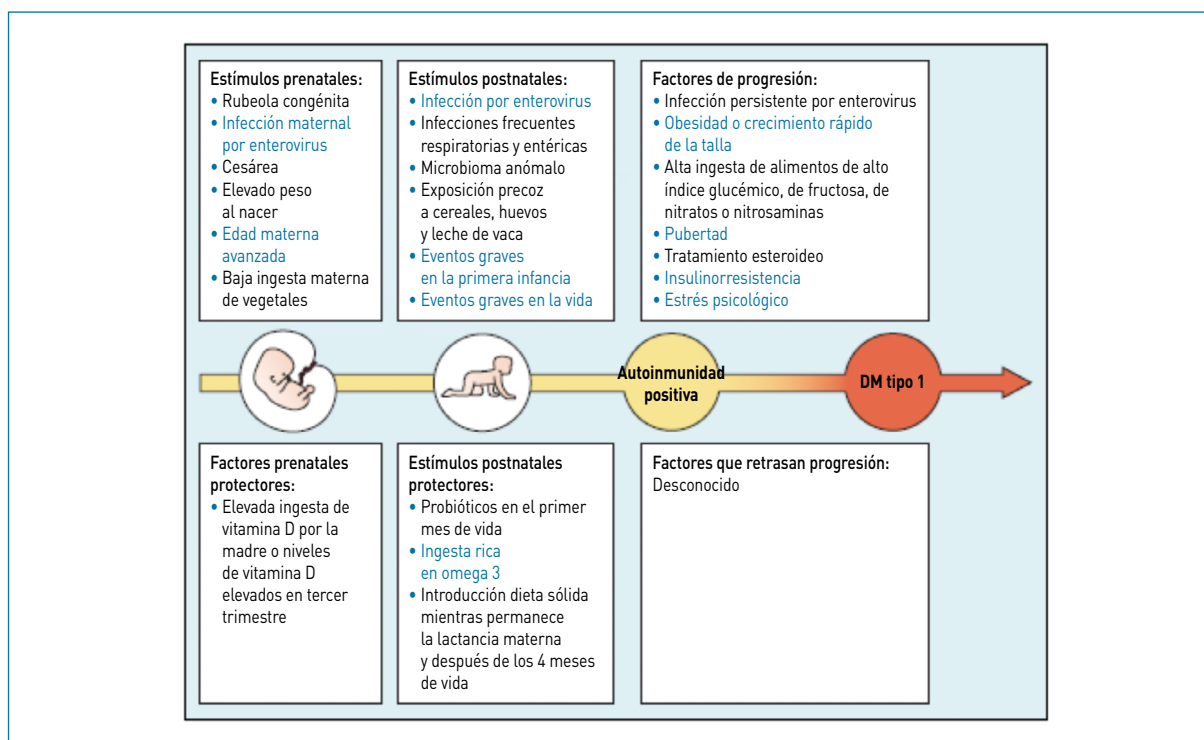


Figura 2.1-6. Factores implicados en la patogenia de la diabetes tipo 1 según el momento vital del individuo de riesgo. Adaptada de Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. Lancet 2016 Jun 4;387(10035):2340-2348.

DIABETES AUTOINMUNITARIA DE APARICIÓN TARDÍA O EN EL ADULTO

Muchos autores cuestionan la existencia de una entidad clínica diferente para la diabetes autoinmunitaria de aparición tardía o en el adulto (cuyas siglas en inglés son LADA).

Los criterios que la definen según la *Immunology of Diabetes Society* son: presencia de autoinmunitad, aparición a edades tardías (30 años), independencia de uso de insulina durante un período de tiempo (al menos 6 meses).

Es una entidad bastante desconocida, a pesar que su prevalencia es dos veces mayor que la de la DM1, quizá porque los criterios que la definen no son claros.

Este tipo de diabetes comparte características de la DM1 «clásica» (autoinmunitad, destrucción de célula beta, necesidad de insulina) y de la diabetes tipo 2 (DM2) «clásica» (insulinorresistencia, independencia de insulina durante un tiempo, edad adulta), por lo que en ocasiones se la ha llamado «diabetes 1.5». Hoy día, se estima que aproximadamente un 8-10% de las DM2 son diabetes tipo LADA mal clasificadas. Sin embargo, se sabe que, desde el punto de vista genético, ambas entidades son primariamente diferentes.

¿Cuál es entonces el origen genético, si existe, de la diabetes LADA? Pues bien, hay evidencia de que los HLA clase II de la DM1 contribuyen a la aparición, pero no tanto por el HLA DBQ1*0201/*0302 o el PTPN22, sino por la presencia más frecuente de los genotipos *0602/X y 0603/X, y por una frecuencia similar de mutaciones en el locus de la insulina INS.

Genes implicados en el desarrollo de la DM2, TCF7L2, también se encuentran en la diabetes LADA, pero con una relación inversa con la autoinmunitad: a mayor expresión de este gen, menor tasa de autoanticuerpos. Otros genes de la DM2, como *ZMIZ1*, relacionado con el transportador de zinc, también se asocian a la LADA.



Estos hallazgos no dejan claro si se trata de una entidad diferente a la DM1 y DM2 o una amalgama entre ambas, con características genéticas de las dos.

En un estudio reciente, se encontró que había más diabetes tipo LADA en familiares de DM1 que de DM2, compartiendo con los primeros más características (HLA de alto riesgo, menores niveles de péptido C).

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE INDIVIDUOS DE ALTO RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES TIPO 1

La medición de los autoanticuerpos en pacientes de riesgo de desarrollar DM1 (familiares de primer grado de pacientes con DM1) va a identificar a aquellos sujetos que van a desarrollar diabetes.

Como hemos expuesto previamente, el 70% de los niños en la cohorte finlandesa, alemana y estadounidense que tenían dos o más autoanticuerpos desarrollaban DM1 en los siguientes 10 años, y el 84%, a los 15 años. Por tanto, su identificación permitiría una educación adecuada para reconocer los síntomas de la enfermedad y realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, evitando los episodios de CAD al debut.

Sin embargo, saber qué sujetos van a desarrollar DM1 lamentablemente no permite realizar un tratamiento preventivo o enlentecedor que evite la progresión a enfermedad clínica, y ello va a suponer un elevado estrés para el individuo y sus familiares.



Por tanto, en la actualidad no se recomienda un cribado de DM1 en sujetos de alto riesgo excepto en el contexto de un ensayo clínico.

ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

Es bien conocida la asociación de la DM1 a otras enfermedades autoinmunitarias; las más frecuentes son la enfermedad celíaca y la tiroiditis autoinmunitaria.

La autoinmunidad tiroidea está presente en más de un 25 % de los niños al diagnóstico de la DM1 y en un 17-30% de los adultos, con un 2-5 % de hipotiroidismo y 0,5 % de hipertiroidismo. A grandes rasgos, la presencia de hipoglucemia no explicada y un retraso de crecimiento se pueden asociar a hipotiroidismo, mientras que el hipertiroidismo produce un mayor deterioro del control glucémico.

La celiacía es más prevalente en pacientes con DM1 (1,6-16,4%) que en población sin diabetes (0,3-1%). De media, un 10% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos antitransglutaminasa, y la mitad de ellos tienen confirmación histológica de celiacía. **Casi el 80 % de los casos se diagnostican antes de los 5 años del inicio de la DM1.** Se han descrito **alelos de susceptibilidad comunes** para el desarrollo de ambas enfermedades, como PTPN2, CTLA4 y RGS1. En caso de títulos positivos de autoanticuerpos, bien con confirmación por biopsia o bien por HLA en sujetos asintomáticos, es preciso iniciar dieta sin gluten.

La adrenalitis autoinmunitaria es muy poco frecuente (< 1%). El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II asocia DM1 con hipotiroidismo, insuficiencia adrenal e hipogonadismo. Otros síndromes más raros son el IPEX, que cursa con DM1 de aparición neonatal (mutación del *foxp3*), y el APS-1 (*autoimmune polyendocrine syndrome type 1*), por una mutación en el gen *AIRE* (*AutoImmune REgulator*).

La *American Diabetes Association* (ADA) no da ninguna recomendación en adultos con DM1 de evaluación y seguimiento de otras enfermedades autoinmunitarias por falta de evidencia científica. Remite a las indicaciones en niños y adolescentes, en los cuales la coexistencia de DM1 con otras afecciones autoinmunitarias es más frecuente.

En edad infantil y adolescencia, la ADA recomienda cribado periódico de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes (tiroides y celiacía), desde el diagnóstico de la diabetes en pacientes asintomáticos, con un grado de evidencia E.

Con respecto al tiroides, recomienda medición de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) al debut y al estabilizarse la glucemia, y luego cada 1-2 años o ante síntomas típicos o atípicos (alteración crecimiento, descontrol de la glucemia). Los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y antitiroglobulina) deben realizarse al diagnóstico de la DM1.

Para el cribado y seguimiento de enfermedad celíaca, la ADA recomienda medición de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (con niveles de IgA total normales) al diagnóstico y cada 2-5 años. En caso de deficiencia de IgA, hay que pedir antitransglutaminasa IgG o antipéptidos de gliadina desaminados IgG. Además, deben repetirse en caso de alteraciones del crecimiento, síntomas digestivos o deterioro del control glucémico. La enfermedad celíaca suele aparecer en los primeros 5 años del diagnóstico de diabetes, por lo que el cribado se centra en esos años, sin clara evidencia de la periodicidad del seguimiento posterior, a pesar de que un 5% de los casos aparece 10 años o más después del debut de la DM1. Estas recomendaciones son las mismas que las conclusiones de una revisión sistemática reciente, tras evaluar 48 estudios con más de 11.000 pacientes en edad pediátrica.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN MARCHA

A lo largo de las últimas décadas, múltiples intentos se han realizado con el fin de entretener o prevenir el desarrollo de DM1 en individuos predisuestos (HLA de riesgo y autoinmunidad positiva), puesto que hay un margen de tiempo entre que aparece la autoinmunidad y se produce la destrucción de la célula β .

La primera experiencia que se conoce fue con ciclosporina, cuando, administrada en los primeros 2 meses del debut, producía regresión e insulinoindpendencia. Sin embargo, el efecto sólo se mantenía mientras se administraba, lo cual implicaba un tratamiento crónico, con la toxicidad (renal principalmente) que ello suponía. Posteriormente, varios estudios han utilizado inmunoterapia, bien anticuerpos monoclo-

Tema 1. Etiopatogenia de la diabetes tipo 1 y procesos autoinmunitarios asociados.
Evaluación inicial y programa de seguimiento

nales contra los autoantígenos (insulina oral o nasal, proinsulina), contra los autoanticuerpos, anticuerpos antilinfocitos (anti-CD3) o anticitocinas (anti-TNF, anti-IL-1), solos o combinados (IL-2 + rapamicina), etc., que han fracasado en fases II (la mayoría) o fase III (Fig. 2.1-7).

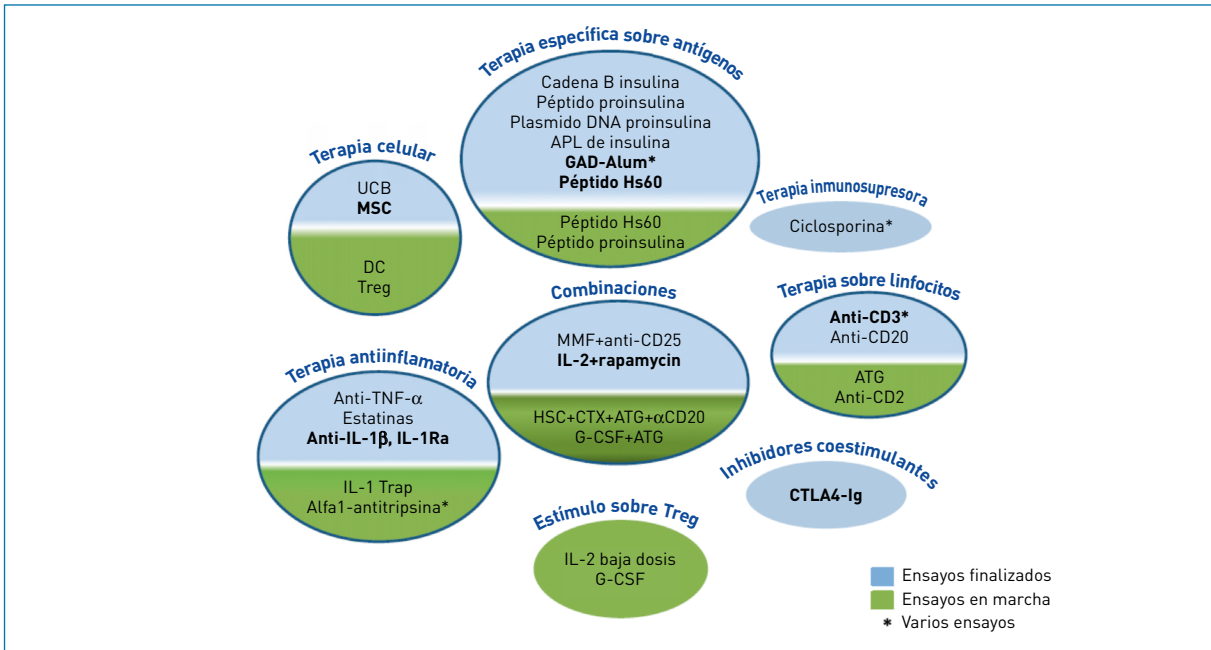


Figura 2.1-7. Principales líneas de investigación en prevención de diabetes tipo 1. Adaptada de Staeva TP., Chatenoud L., Insel R., Atkinson MA. Recent lessons learned from prevention and recent-onset type 1 diabetes immunotherapy trials. Diabetes 2013 Jan;62(1):9-17.



Siguen en marcha varias líneas de investigación que quizás en los próximos años puedan dar respuesta a qué sujetos, cuándo y con qué se podría retrasar o regresar en estadios precoces la insulinodependencia de la DM1. Sería la ansiada «vacuna de la diabetes».



CONCLUSIONES

La DM1 autoinmunitaria se produce por en sujetos genéticamente predispuestos (principalmente portadores de HLA-DR3-DQ2 y/o HLA-DR4-DQ8), por la acción de unos factores desencadenantes, que se hipotetiza que son ambientales (virus, dietéticos y microbioma) en los primeros años de vida e incluso en período fetal. La aparición de autoanticuerpos, que da el diagnóstico a la enfermedad, no es sólo un marcador de ésta, sino que se correlaciona con determinados haplotipos de riesgo y confiere una temporalidad en la aparición de la enfermedad.

La susceptibilidad genética es compartida por otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad celíaca, y es frecuente la asociación de ambas entidades. Se debe realizar un cribado al diagnóstico y en los primeros 5 años de la enfermedad, en asintomáticos, o si existen síntomas. También debe evaluarse la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

No existe hoy día ninguna estrategia para la detención de la progresión a enfermedad clínica, ya sea por terapia génica, control de los factores ambientales desencadenantes, inhibición de la producción de autoanticuerpos o modulación de la respuesta inflamatoria y citolítica de los linfocitos T. Tan sólo se consigue la reducción o el retraso de complicaciones con un buen manejo glucémico, aunque como se verá más adelante, se precise también el control del resto de los factores cardiovasculares.



BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. 12. Children and adolescents. *Diabetes Care* 2017 Jan;40(Suppl. 1):S105-S113.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017 Jan;40(Suppl. 1): S11-S24.
- Assmann TS, Brondani Lde A, Boucas AP, Canani LH, Crispim D. Toll-like receptor 3 (TLR3) and the development of type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2015 Feb;59(1):4-12.
- Basile KJ, Guy VC, Schwartz S, Grant SF. Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep* 2014;14(11):550-014-0550-9.
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974 Nov 30;2(7892):1279-83.
- Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet* 2014 Aug;46(8):812-4.
- Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005 Nov;48(11):2206-12.
- Hjort R, Alfredsson L, Andersson T et al. Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab* 2017 Jun 29.
- Huang J, Xiao Y, Xu A, Zhou Z. Neutrophils in type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016 Sep;7(5):652-63.
- Hyoty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:56-64.
- Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J et al. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of islet autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:8-16.
- Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a huge review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005 Jul 1;162(1):3-16.
- Knip M, Akerblom HK, Becker D et al. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2279-87.
- Knip M, Siljander H, Ilonen J, Simell O, Veijola R. Role of humoral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:17-24.
- Knip M, Virtanen SM, Seppa K et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010 Nov 11;363(20):1900-8.
- Krischer JP, Lynch KF, Lernmark A et al. Genetic and environmental interactions modify the risk of diabetes-related autoimmunity by 6 years of age: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 2017 Jun 23.
- Lernmark A. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:65-72.
- Martin S, Wolf-Eichbaum D, Duinkerken G et al. Development of type 1 diabetes despite severe hereditary B-cell deficiency. *N Engl J Med* 2001 Oct 4;345(14):1036-40.
- Mejia-Leon ME, Barca AM. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients* 2015 Nov 6;7(11):9171-84.
- Pociot F, Kaur S, Nielsen LB. Effects of the genome on immune regulation in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:37-42.
- Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016 Jun 4;387(10035):2331-9.
- Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:31-6.
- Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016 Jun 4;387(10035):2340-8.
- Serreze DV, Chapman HD, Varnum DS et al. B lymphocytes are essential for the initiation of T cell-mediated autoimmune diabetes: analysis of a new «speed congenic» stock of NOD.Ig mu null mice. *J Exp Med* 1996 Nov 1; 184(5):2049-53.
- Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, Atkinson MA. Recent lessons learned from prevention and recent-onset type 1 diabetes immunotherapy trials. *Diabetes* 2013 Jan;62(1):9-17.
- Virtanen SM. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016 Jul;17 Suppl. 22:49-55.
- Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun* 2005;25 Suppl:56-62.
- Ziegler AG, Bonifacio E, Powers AC, Todd JA, Harrison LC, Atkinson MA. Type 1 diabetes prevention: a goal dependent on accepting a diagnosis of an asymptomatic disease. *Diabetes* 2016 Nov;65(11):3233-9.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013 Jun 19;309(23):2473-9.