

La detección de autoanticuerpos contra antígenos de células beta (IAA, GADA, IA-2A y ZnT8A) permite identificar estadios preclínicos de la enfermedad. La presencia de dos o más autoanticuerpos en individuos asintomáticos define el estadio 1, mientras que la aparición de disglucemia marca el estadio 2. Estos marcadores, combinados con datos genéticos y metabólicos (HbA1c, glucosa en ayunas, prueba de tolerancia oral a la glucosa), posibilitan construir algoritmos predictivos que guían el seguimiento y la intervención temprana.

Los programas de pesquisa poblacional y familiar, apoyados por estos algoritmos, demostraron reducir significativamente la incidencia de cetoacidosis diabética al momento del diagnóstico. Además, han facilitado la inclusión de pacientes en ensayos clínicos de prevención, como el uso de teplizumab, un anticuerpo anti-CD3 aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para retrasar la progresión de estadio 2 a 3.

En conjunto, los algoritmos basados en la predisposición inmunogenética permiten una medicina de precisión orientada a intervenir antes del daño irreversible de las células beta, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

En conclusión, los algoritmos basados en la predisposición inmunogenética representan una herramienta poderosa para anticipar la aparición de la DM1 facilitando intervenciones tempranas, educación personalizada y participación en ensayos clínicos preventivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024. Screening, staging, and strategies to preserve beta cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Hormone Research in Paediatrics* 2024;97(6):529-545.
- American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Children and adolescents: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Suppl.1): S283-S305.
- Krischer JP, Liu X, Lernmark A, et al. Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: the TEDDY Study. *Diabetes Care* 2022;45:2271-2281.
- Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia* 2024;67:1731-1759.

Impacto de la obesidad en el desarrollo (acelerador) de la diabetes tipo 1. ¿Hay evidencias?

Dra. Nuria Grimberg

El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es determinado por una compleja interacción entre múltiples genes y factores ambientales. En los últimos años, en paralelo con la epidemia de la obesidad, se ha observado un incremento en la frecuencia de la DM1. Varios estudios investigaron el rol del peso al nacer, la ganancia de peso y la obesidad en el desarrollo de la autoinmunidad contra el islote pancreático, la progresión hacia múltiples anticuerpos y el desarrollo de la DM1.

La “hipótesis del acelerador” de Wilkins (2001) propone que la resistencia a la insulina inducida por la obesidad impone una carga adicional sobre los islotes pancreáticos en individuos con predisposición genética, lo que induce la destrucción autoinmune y/o acelera su curso. Esta hipótesis cuestiona la clasificación de la DM1 y la DM2, considerándolas en cambio como dos extremos dentro de un espectro de la enfermedad donde el factor principal que las diferencia es el ritmo de progresión hacia una enfermedad clínica manifiesta, impulsado por la interacción entre la reserva de las células beta y la sensibilidad a la insulina¹.

En un metaanálisis de 2023, de Nitecki et al.², las personas con sobrepeso u obesidad tuvie-

ron un riesgo 2,55 veces mayor (IC 95%: 1,11-5,86) de desarrollar DM1. En participantes de 2 a 18 años del estudio de cohorte TrialNet se observó que aquellos con sobrepeso u obesidad presentaban un riesgo 63% superior de desarrollar DM1, ajustado por edad, sexo y número de anticuerpos (HR: 1.63 [IC 95%: 1,22-2,18]; $p=0,0009$)³. También se observó que la tasa de progresión de un único anticuerpo a múltiples anticuerpos se incrementó en pacientes con un IMC elevado, especialmente en mayores de 9 años con HLA de menor riesgo (HR 7.32; $p=0,004$)⁴.

La obesidad y la insulinoresistencia se asocian a un estado de inflamación crónica de bajo grado que puede tener efectos secundarios en las células beta. Se ha planteado la hipótesis de que la resistencia a la insulina aumenta la demanda secretora de las células beta, aumenta el estrés en estas células y provoca la liberación local de citocinas, la formación de neoantígenos y la apoptosis de las células beta, lo que desencadena una respuesta inmunitaria e insulinitis¹. Las intervenciones para reducir la obesidad podrían contribuir a reducir o retrasar el riesgo de progresión tanto de la DM1 como de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. March CA, Becker DJ, Libman IM. Nutrition and obesity in the pathogenesis of youth-onset type 1 diabetes and its complications. *Front Endocrinol* 2021;2:622901. doi:10.3389/fendo.2021.622901.
2. Nitecki M, Gerstein H, Balmakov Y, et al. High BMI and the risk for incident type 1 diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis of aggregated cohort studies. *Cardiovasc Diabetol* 2023;2:300. doi: 10.1186/s12933-023-02007-y.
3. Ferrara Cook C, Geyer S, Evans Molina C, et al. Excess BMI accelerates islet autoimmunity in older children and adolescents. *Diabetes Care* 2020;43:580-587.
4. Ferrara C, Geyer S, Liu YF, et al. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care* 2017;40:698-701.

Heterogeneidad en prediabetes 1: del fenotipo al endotipo

Dr. Alejandro de Dios

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción progresiva de las células beta pancreáticas. Desde el modelo clásico de Eisenbarth hasta las clasificaciones más recientes, se reconocen al menos cuatro estadios en su progresión: estadio 0 (riesgo genético), estadio 1 (presencia de dos o más autoanticuerpos con normoglucemia), estadio 2 (disglucemia presintomática) y estadio 3 (diabetes clínica). A esto se sumó el estadio 4, que contempla la fase posdiagnóstico y la posibilidad de preservar la función beta residual.

En los estadios presintomáticos (que en algunas publicaciones están referidos como prediabetes tipo 1), la velocidad de progresión es altamente variable. Esta heterogeneidad se explica por factores como la edad, el perfil genético, el número y el tipo de autoanticuerpos, pero también por mecanismos inmunopatológicos subyacentes. Este enfoque ha dado lugar al concepto de endotipos en DM1 que busca clasificar a los pacientes según patrones biológicos específicos que influyen tanto en la evolución clínica como en la respuesta terapéutica.

A nivel inmunológico, la activación temprana de los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra antígenos de células beta, junto con alteraciones en las células T reguladoras (Treg), favorecen la destrucción progresiva. Además, las células beta en estrés pueden expresar HLA clase I de forma aberrante y secretar IFN- α promoviendo un microambiente proinflamatorio. Estos mecanismos han sido aprovechados en estudios recientes con terapias inmunomoduladoras, como el uso de anti-CD3 (teplizumab) o IL-2 en dosis bajas, que lograron retrasar la aparición de la DM1 clínica en individuos en estadio 2.