

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.

La estratificación de fenotipos y endotipos se perfila como una estrategia clave para la implementación de una medicina personalizada en DM1. A través de biomarcadores inmunológicos, genéticos y metabólicos es posible identificar con mayor precisión a los sujetos en riesgo, optimizar los programas de detección y seleccionar las intervenciones más adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Vehik K, Lynch KF, Wong MC, et al. Artificial intelligence enables better risk prediction for type 1 diabetes using autoantibodies, genetics, and clinical data. *Nat Commun* 2023;14(1):1447.
- Battaglia M, Anderson MS, Buckner JH, et al. Understanding and preventing type 1 diabetes through the unique insights of the TEDDY study. *Cell Metab* 2022;34(11):1626-1640.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. Teplizumab treatment in presymptomatic type 1 diabetes: extended follow-up results. *N Engl J Med* 2022;387(17):1488-1497.
- Sims EK, Bahnson HT, Nyalwidhe J, et al. Proinsulin to C-peptide ratio as a biomarker of beta-cell dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(6):1486-1491.

Implicancias terapéuticas según los endotipos

Dra. Gabriela Krochik

La presentación aborda la personalización terapéutica en diabetes mellitus tipo 1 (DM1) a través de un enfoque basado en endotipos, destacando la relevancia de la medicina de precisión para superar las limitaciones del tratamiento convencional y responder a la variabilidad individual en la progresión de la enfermedad.

Los endotipos se definen como subclasificaciones biológicas que reflejan mecanismos patológicos distintos, identificables a través de marcadores inmunológicos, perfiles genéticos y el ritmo de pérdida de células β .

Entre los principales endotipos de la DM1 se encuentran: el autoinmune rápido, con pérdida acelerada de células β ; el autoinmune lento, caracterizado por una progresión más gradual; el idiopático/genético, donde no se detectan marcadores autoinmunes; y el de resistencia a la insulina coexistente, que combina aspectos metabólicos e inmunológicos. Este enfoque permite diseñar tratamientos específicos para cada grupo, optimizando su efectividad.

Las opciones terapéuticas varían según el endotipo. Para el autoinmune rápido, se recomiendan insulinoterapia intensiva, monitorización continua e inmunoterapias como teplizumab. En el caso del autoinmune lento, se priorizan ajustes en la insulina y tratamientos que preserven las células β .

El manejo del idiopático/genético requiere evaluaciones personalizadas y terapias en desarrollo, mientras que el endotipo con resistencia a la insulina coexistente utiliza sensibilizadores a la insulina, como metformina y agonistas del receptor GLP-1, complementados con un abordaje integral de las comorbilidades.

Estudios internacionales como TEDDY, TrialNet e INNODIA han impulsado avances clave en la detección temprana de la DM1 mediante autoanticuerpos y en el seguimiento detallado de su progresión. Estos hallazgos subrayan la importancia de los biomarcadores como herramientas para la personalización del tratamiento.

Mirando hacia el futuro, se destacan avances como las terapias celulares (trasplante de islotes y uso de células madre), el empleo de la inteligencia artificial para ajustar tratamientos según perfiles específicos y estrategias dirigidas a la regeneración de las células β . Estas innovaciones representan oportunidades significativas para transformar el manejo de la DM1.