Conferencias y Simposios

Mini conferencia: Opciones de tratamiento actuales y potenciales a futuro para niños en diferentes etapas de diabetes mellitus tipo 1

Presentadora: Dra. Marcela Raggio

Novedades acerca de las nuevas terapias para la diabetes en la edad pediátrica

Disertante: Prof. Dr. Thomas Danne

Diabetólogo, endocrinólogo, Director del Departamento de Endocrinología/Diabetología de Pediatría General, Alemania

Existe una heterogeneidad considerable en el fenotipo clínico de la diabetes tipo mellitus tipo 1 (DM1): la susceptibilidad genética es compleja y los índices de progresión difieren notablemente al igual que la eficiencia de las intervenciones terapéuticas. Las nuevas estrategias de prevención de la diabetes deben usar marcadores biológicos para lograr terapias combinadas personalizadas que sean análogas al enfoque utilizado en la oncología pediátrica. Se sabe que la primera etapa de la DM1 se caracteriza por la autoinmunidad y la detección de dos o más anticuerpos persistentes asociados a la DM. En la segunda etapa, se espera disglucemia adicional y, en la tercera etapa, la manifestación de la DM1. Los parámetros genéticos e inmunológicos posibilitan la detección temprana en niños y adolescentes.

Dado que nueve de cada 10 niños provienen de familias cuyos miembros no presentan DM1, los chequeos implican una oportunidad para preservar la función residual de producción de insulina de las células beta. Los estudios acerca de la carga psicológica de los procedimientos de control y sus resultados demostraron que la mayoría de las familias pudo vivir relativamente aliviada al saber sobre el aumento en el riesgo de sus hijos de contraer diabetes luego de un corto período de tiempo.

La red de investigación GPPAD está investigando la prevención primaria a través del uso de insulina oral (estudio POINT) o probióticos (estudio S1NTIA). La red de investigación europea INNODIA está desarrollando un protocolo de estudio estandarizado (*master protocol*) a fin de acelerar la investigación de los nuevos agentes individuales y las combinaciones de terapia a partir de los 5 años. Los métodos de prevención secundaria muestran resultados prometedores en los estudios piloto iniciales para prolongar la fase de remisión o retrasar la aparición de la enfermedad en las poblaciones de riesgo. Las terapias intensificadas de insulina con sustitución diferencial de insulina basal y bolo es el estándar de oro también para los niños con DM1. Los diferentes perfiles de absorción y las preparaciones de insulina permiten que las terapias de insulina se adapten a cada paciente. Las analogías de insulina ultra rápida demuestran una mejora en los niveles de glucosa posprandial, mientras que las analogías basales de segunda generación están asociadas con menor hipoglucemia y reducción de eventos de hiperglucemia y cetosis como un marcador subrogado de alto riesgo de CAD.

Los nuevos parámetros, tales como el tiempo en rango y el tiempo por debajo del rango, son adecuados para identificar la alta variabilidad glucémica como un factor de riesgo para los complementos severos de hipoglucemia, los objetivos de HbA1c y el perfil de glucosa ambulatorio, al momento de tomar una decisión sobre los ajustes terapéuticos entre el equipo de diabetes y las familias con hijos que sufren de diabetes. La entrega

automática de insulina como un círculo híbrido cerrado o el uso de inteligencia artificial para aconsejar sobre las dosis se están volviendo parte de la realidad clínica. Sin embargo, la educación acerca de la diabetes como una estrategia de grupo y la definición de objetivos claros con resultados evaluados en registros multinacionales como SWEET siguen siendo importantes para definir el futuro de la diabetología pediátrica.

Palabras clave: diabetes; pediatría.

Bibliografía

- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019 Aug;42(8):1593-1603.
- Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, et al.; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):208-219.
- Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, Battelino T, Veeze H, Danne T. The SWEET Project 10-year benchmarking in 19 countries worldwide is associated with improved HbA1c and increased use of diabetes technology in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021 Jul; 23(7):491499
- Haller MJ, Jacobsen LM, Posgai AL, Schatz DA. How do we move type 1 diabetes immunotherapies forward during the current COVID-19 pandemic? *Diabetes* 2021 May;70(5):1021-1028.

Mini conference: Current and potential future treatment options for children in different stages of type 1 diabetes.

Presenter: Dr. Marcela Raggio

Update on new therapies for pediatric diabetes

Lecturer: Prof. Dr. Thomas Danne

Diabetes Zentrum für Kinder und Jugendliche "AUF DER BULT", Hannover, Germany

There is considerable heterogeneity within the clinical phenotype of type 1 diabetes: genetic susceptibility is complex, progression rates differ markedly, as does the efficacy of therapeutic interventions. New prevention strategies should use biomarkers to lead to personalized combination therapies analogous to the approach used in pediatric oncology. It is well known that type 1 diabetes starts with autoimmunity, the detection of 2 or more persistent diabetes-associated antibodies (stage 1). Additional subclinical dysglycemia is termed stage 2, and manifest type 1 diabetes is termed stage 3. Both genetic and immunologic parameters allow early detection in children and adolescents. Because 9 out of 10 affected children come from families without other family members with type 1 diabetes, screening approaches provide an opportunity for preservation of residual insulin-producing beta cell function.

Studies of the psychological burden of screening procedures and results showed that the vast majority of families were able to live relatively unburdened by the knowledge of their child's increased diabetes risk after a short period of time. The GPPAD research network is investigating primary prevention with oral insulin (POINT study) or probiotics (S1NTIA study). The European research network INNODIA is developing a standardized study protocol ("master protocol") to accelerate the investigation of new single agents and combination therapies from the age of 5 years. Secondary prevention approaches are showing promising results in initial pilot studies to prolong the remission phase or delay disease onset in at-risk populations. Intensified insulin therapy with differential substitution of basal- and bolus insulin is the gold standard also for children with type 1 diabetes. The different absorption profiles and half-lives of insulin preparations allow insulin therapy to be tailored for the individual patient. Ultra-rapid insulin analogues show improved postprandial glucose levels, while second-generation basal analogues are associated with less hypoglycemia and reduced events of hyperglycemia and ketosis as a surrogate marker of a high risk for DKA.

New parameters like time in range and time below range suitable for identifying high glycemic variability as risk factor for severe hypoglycemia complement the HbA1c targets and the ambulatory glucose profile in a shared decision making on therapeutic adjustments between the diabetes team and families with a child with diabetes. Automated insulin delivery as a hybrid closed loop or dosing advice using artificial intelligence are becoming a clinical reality. However, diabetes education as a team approach, defining clear targets with outcomes evaluated in multinational registries like SWEET remain important for shaping the future of pediatric diabetology.

Key words: diabetes; pediatrics.

Bibliography

- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603.

- Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, et al.; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):208-219.
- Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, Battelino T, Veeze H, Danne T. The SWEET Project 10-year benchmarking in 19 countries worldwide is associated with improved HbA1c and increased use of diabetes technology in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2021 Jul;23(7):491-499
- Haller MJ, Jacobsen LM, Posgai AL, Schatz DA. How do we move type 1 diabetes immunotherapies forward during the current COVID-19 pandemic? *Diabetes* 2021 May;70(5):1021-1028.