

Diferentes formas de presentación de la diabetes mellitus autoinmune

Different forms of presentation of autoimmune diabetes mellitus

No es novedad que la prevalencia de diabetes mellitus (DM) a nivel mundial continúa en ascenso. Y si bien esto va de la mano del aumento de la obesidad y lo que conocemos como DM2, la prevalencia de la DM autoinmune (DMA) también está en aumento. Asimismo, la forma de presentación de la DMA tiene diferentes caras dependiendo principalmente de la edad de comienzo¹.

Clásicamente a la DMA se la ha descrito en la etapa infantojuvenil y es la forma más frecuente de presentación en ese grupo etario. Se caracteriza por una predisposición genética poligénica donde los polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH II) son los principales determinantes de la enfermedad. En esta etapa de la vida, la autoinmunidad es agresiva y generalmente causa una brusca destrucción de la masa beta celular, rápida caída del péptido C e hiperglucemia sintomática que si no se trata conduce rápidamente a la cetoacidosis diabética.

Si bien el período sintomático previo al diagnóstico en la DMA de la etapa infantojuvenil es relativamente corto, presenta un período preclínico de variable duración. Durante las últimas décadas se han producido grandes avances en la comprensión de la fisiopatología de la DM1. De este modo, el Dr. George Heisenbarth desarrolló una serie de postulados que van desde la predisposición genética hasta la presentación clínica con gran claridad. Esto permitió que en 2015 se publicara un documento de posición conjunto entre la *American Diabetes Association* (ADA), la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) y la *Endocrine Society* donde se describieron tres estadios. La identificación de personas de alto riesgo de presentar DM1 y su prevención han sido un gran desafío para la medicina de precisión².

Sin embargo, en la actualidad la DM inmunomediada en el adulto constituye la forma más frecuen-

te de presentación de la DMA (aún más que en la etapa infantojuvenil). En este caso no se comporta como un grupo tan homogéneo de presentación ya que si bien algunos (el menor porcentaje) pueden debutar con cetoacidosis, la gran mayoría se presenta con hiperglucemias progresivas que en muchas circunstancias pueden simular formas de presentación de DM2. Esto se debe a que, en estos casos, no solo la predisposición genética está ligada a polimorfismos del HLA, sino también a otros polimorfismos (como TCF7L2 relacionado con DM2) que determinan la falla en la secreción de insulina y hasta el sobrepeso/obesidad pueden jugar un papel determinante en la fisiopatología de la DMA en el adulto. Se ha demostrado que el número, tipo y título de anticuerpos informan acerca de la magnitud de la agresión autoinmune presente, de la rapidez con la que caerá la secreción de insulina y la necesidad de tratamiento insulínico³.

La DMA también puede presentarse en el adulto mayor y, según un estudio local publicado por Yohema S. et al., su prevalencia puede llegar hasta un 15% en aquellos adultos que debutan con DM luego de los 65 años de edad y tienen un índice de masa corporal de $<30 \text{ kg/m}^2$ ⁴.

Es por ello que la sospecha clínica es de gran importancia para guiar los estudios complementarios que consistirán en la solicitud de autoanticuerpos y péptido C y, cuando sean necesarios y estén disponibles, polimorfismos del HLA. Un correcto diagnóstico ayudará a brindar un tratamiento personalizado.

Dentro de la fisiopatología de la DMA, uno de los elementos menos dilucidados es el factor desencadenante medioambiental. Entre ellos se describieron el mimetismo molecular con determinados virus (como el *coxsackie B*), déficit de vitamina D, determinados alérgenos y recientemente la microbiota intestinal. En este sentido, y en relación con

los desencadenantes, en este número de la Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes se publica una serie de casos sobre la presentación de la DMA en pacientes que recibían fármacos inhibidores del punto de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs) como parte del tratamiento del cáncer avanzado. En este grupo de anticuerpos monoclonales se encuentran los inhibidores del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (anti CTLA-4), los inhibidores de la molécula de muerte programada 1 (anti PD-1) y los inhibidores del ligando de la molécula de muerte programada 1 (anti PDL-1). Si bien estos fármacos representaron un gran avance en el tratamiento del cáncer, como parte de sus efectos adversos se encuentran la posibilidad de precipitar el desarrollo de enfermedades autoinmunes, entre ellas la DM1⁵.

Aunque la DM inducida por los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario puede manifestarse como hiperglucemias progresivas, la mayoría de las veces la hiperglucemia es sintomática

y hasta puede expresarse como una cetoacidosis diabética, como en la serie de casos presentada en esta edición. Posiblemente aquellas personas con HLA de predisposición para DMA tendrían un riesgo aumentado.

Como queda claramente expresado, la DMA puede presentarse de diferentes formas, cada una con características clínicas y genéticas únicas. Es importante que los médicos puedan trabajar en equipos multidisciplinarios, y conozcan estas formas de presentación para arribar a un diagnóstico preciso y proporcionar el tratamiento adecuado. Asimismo, es fundamental seguir investigando a fin de comprender mejor sus mecanismos fisiopatológicos, y desarrollar opciones preventivas y terapéuticas más eficaces.

Dr. Alejandro de Dios

Médico especialista Universitario en Medicina Interna, especializado en Diabetología

BIBLIOGRAFÍA

1. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia* 2020 Oct;63(10):2040-2048.
2. Richard IG, Holt J, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44(11):2589-2625.
3. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of latent autoimmune diabetes in adults. A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020;69(10):2037-2047.
4. Yohena S, Penas-Steinhardt A, Muller C, Faccinetti NI, Cerrone GE, Lovecchio S, Ridner E, Valdez S, Frechtel G. Immunological and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in the elderly. *Diabetes Metab Res Rev* 2019 Feb11:e3137. doi: 10.1002/dmrr.3137
5. López-Rivera A, Carulla D, Capó A, Rodríguez M. Diabetes mellitus tipo 1 de presentación súbita inducida por inhibidores del punto de control inmunitario en el tratamiento de cáncer avanzado. Serie de casos. *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(2):105-108.