

4 VOCES EN 10 MINUTOS: Camino fisiopatológico desde la normoglucemia a la hiperglucemia

Coordinador: Dr. Daniel López

Camino fisiopatológico desde la normoglucemia hasta la diabetes mellitus tipo 1

Dr. Alejandro de Dios

Hospital de Clínicas Gral. José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El camino fisiopatológico desde la normoglucemia hasta la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) fue muy bien estudiado por el Dr. Eisenbarth hace ya tres décadas. Partiendo desde la susceptibilidad genética (HLA de alto riesgo) y encontrando un desencadenante medioambiental no muy bien definido, se suceden dos estadios preclínicos (estadio 1 autoinmunidad positiva con normoglucemia y estadio 2 autoinmunidad positiva con disglucemia presintomática) hasta el desarrollo del estadio 3 con la presentación sintomática de la enfermedad. Estos dos estadios preclínicos (principalmente el 2) han sido de gran atención en los últimos años por la posibilidad de intervenir en los mismos para retrasar o revertir el proceso que lleva a la etapa clínica de la enfermedad. Es por ello que comprender los mecanismos inmunogenéticos y ambientales que se suceden en esta etapa son de crucial importancia.

La progresión de los distintos estadios es variable y condicionada principalmente por la velocidad de la pérdida de la masa de células beta. La misma generalmente está determinada por la contribución de los principales tipos de células inmunológicas en la generación de insulinitis y progresión de la enfermedad. El desequilibrio inmunológico es mayor en pacientes que desarrollan DM1 a edades más tempranas, donde la patología es más aguda y grave. Con la edad, el grado de autoinmunidad y la tasa de pérdida de células beta disminuyen. Las células T CD4 son activadas por autoantígenos de los islotes que varían según el endotipo de la enfermedad. La IL-2 estimula diferencialmente las células T efectoras CD8+ para atacar a las células beta, así como las células T reguladoras (dosis bajas de IL-2). Las Treg protegen contra la destrucción de las células beta. Debido al estrés, las células beta sobreexpresan HLA clase I (HLA I) y secretan IFN-alfa que provocan y atraen a las células CD8. Este proceso destructivo puede ser inhibido por las proteínas reductoras del estrés GLP-1 y EGF. Dadas las diferencias en la DM1 entre pacientes, la estratificación de endotipos en los ensayos clínicos parece ser esencial para determinar las estrategias terapéuticas con precisión y tomar decisiones clínicas acertadas.

Palabras clave: diabetes tipo 1; normoglucemia.

Bibliografía

- Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986 May 22;314(21):1360-8. doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes. A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38(10):1964-1974. doi: 10.2337/dc15-1419.
- den Hollander NHM, Roep BO. From disease and patient heterogeneity to precision medicine in type 1 diabetes. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:932086. doi: 10.3389/fmed.2022.932086.

4 VOICES IN 10 MINUTES: Pathophysiological pathway from normoglycemia to hyperglycemia

Coordinator: Dr. Daniel López

Pathophysiological pathway from normoglycemia to type 1 diabetes mellitus

Dr. Alejandro de Dios

General José de San Martín Clinical Hospital, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The pathophysiological pathway from normoglycemia to type 1 diabetes mellitus (T1DM) was extensively studied by Dr. Eisenbarth three decades ago. Starting from genetic susceptibility (high-risk HLA) and encountering an undefined environmental trigger, there are two preclinical stages (Stage 1: Positive Autoimmunity with Normoglycemia; Stage 2: Positive Autoimmunity with Presymptomatic Dysglycemia) before the development of Stage 3, which is the symptomatic presentation of the disease. These two preclinical stages (especially Stage 2) have been of great attention in recent years due to the potential for intervention to delay or reverse the process leading to the clinical stage of the disease. Thus, understanding the immunogenetic and environmental mechanisms occurring at this stage is of crucial importance.

The progression through the different stages is variable and primarily conditioned by the rate of beta-cell mass loss. This is generally determined by the contribution of the main types of immune cells in generating insulinitis and disease progression. The immune imbalance is greater in patients who develop type 1 diabetes at younger ages, where the pathology is more acute and severe. With age, the degree of autoimmunity and the rate of beta-cell loss decrease. CD4 T cells are activated by islet autoantigens that vary according to the disease endotype. IL-2 differentially stimulates CD8+ effector T cells to attack beta cells, as well as regulatory T cells (Tregs) (low doses of IL-2). Tregs protect against beta-cell destruction. Due to stress, beta cells overexpress HLA Class 1 (HLA 1) and secrete IFN-alpha, that provoke and attract CD8+ cells. This destructive process can be inhibited by the stress-reducing proteins GLP-1 and EGF. Given the differences in type 1 diabetes among patients, stratification of endotypes in clinical trials seems essential to determine precise therapeutic strategies and make accurate clinical decisions.

Key words: diabetes type 1; normoglycemia.