



Screening de la DM tipo 1:

¿De prevenir la CAD a evitar el diagnóstico?

Autora: Dra. Inés Santana Riesco. MIR R3 de Pediatría del HGUA
Tutor: Dr. Andrés Mingorance Delgado . Adjunto de Endocrinología y Diabetes
Pediátrica, HGUA

Índice

1

Introducción

2

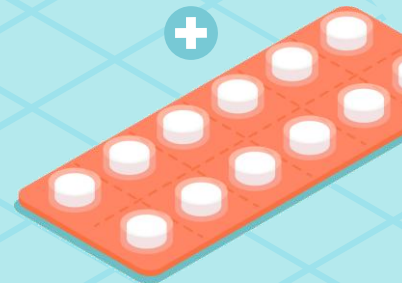
**Propuesta de cribado
poblacional**

3

Caso clínico

4

Conclusiones





1. Introducción

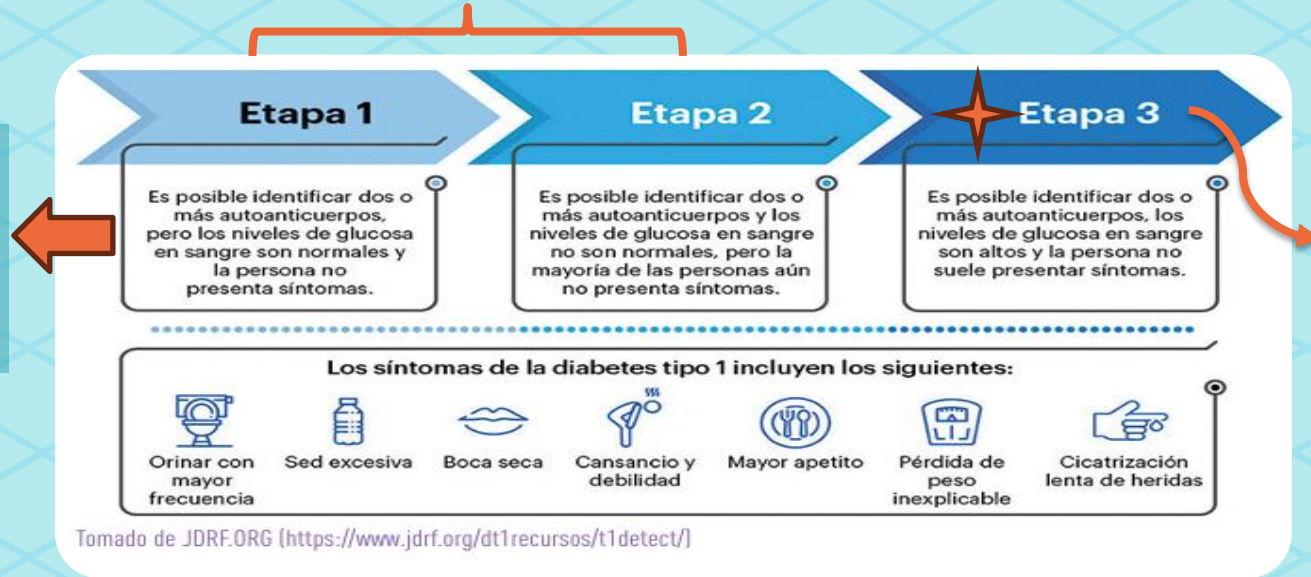


- ❑ La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la forma más frecuente de diabetes en la edad pediátrica y constituye una de las patologías crónicas más prevalentes, consistente en una hiperglucemia crónica secundaria a una deficiente secreción de la insulina
- ❑ Etiología explicada por la combinación de **factores ambientales + genéticos** (genotipos del HLA confieren hasta un 50% del riesgo genético) + **autoinmunes** (anticuerpos anti-células de los islotes pancreáticos) → destrucción progresiva de las células β pancreáticas
- ❑ Los **autoanticuerpos** (AA) asociados a DM1 incluyen los antidecarboxilasa del ácido glutámico (GADA), antiinsulina (AAI), antitirosina fosfatasa IA-2 (IA-2), anticélula beta (ICA) y antiisoforma 8 del transportador de zinc (ZnT8)
- ❑ El **riesgo de progresión** a diabetes tipo 1 se basa en la detección de AA. La velocidad de progresión a DM 1 no se determina por la detección de AA, sino que varía considerablemente según el individuo, la edad de la seroconversión, el número de AA séricos detectados...

Estadíos de la DM 1



Etapas presintomáticas



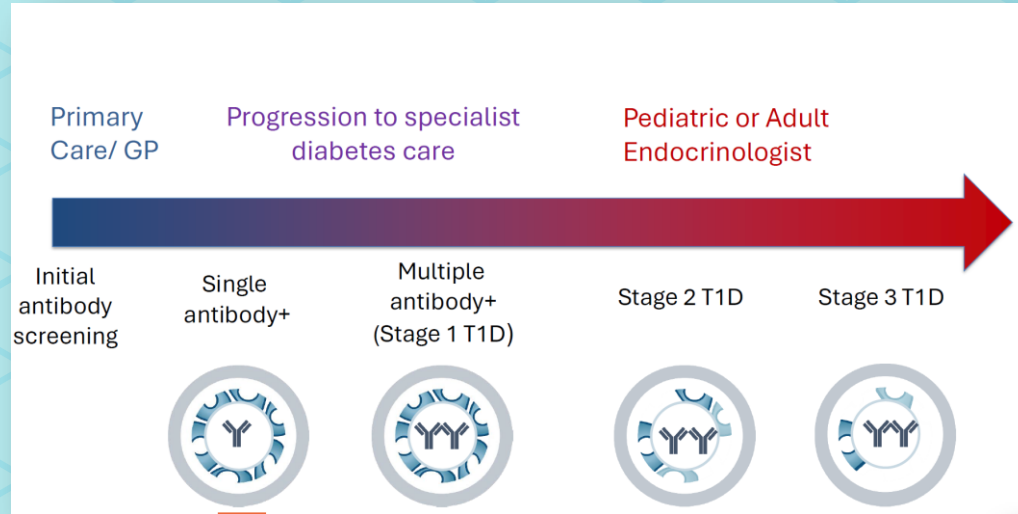
AA estratificadores de riesgo:

- Niños pequeños → AAI+
- Niños de mayor edad → GADA+ y ZnT8A+
- Deterioro de las células beta → IA2A+

LOS AA SE PUEDEN DETECTAR ANTES DE INICIARSE LA ENFERMEDAD CLÍNICA → EXISTE UN PERÍODO ASINTOMÁTICO ANTES DE LA PRESENTACIÓN CLÍNICA TÍPICA

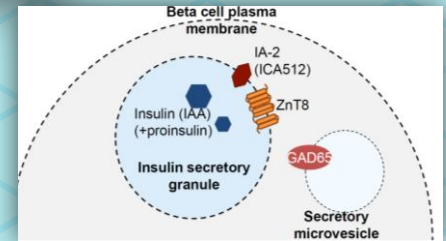


Seguimiento



- Monitorización de AA cada 6 meses
- Proporcionar educación diabetológica
- Brindar apoyo psicosocial

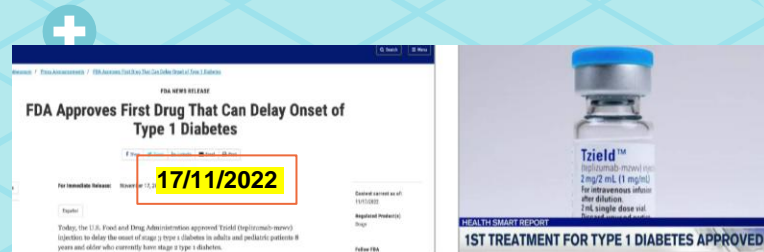
Monitorización con HbA1c:
<3 años: cada 3m
3-9 años: cada 6m
>9 años: cada 12m



LA DM1 ES UNA ENFERMEDAD CONTINUA QUE PROGRESA SECUENCIALMENTE A RITMOS VARIABLES A TRAVÉS DE DISTINTAS ETAPAS IDENTIFICABLES ANTES DE PRESENTAR DM CLÍNICA



¿Hacia dónde vamos?



Según estudios prospectivos, el 100% de las personas en estadios 1 y 2 desarrollarán DM1 a lo largo de su vida. Por eso, en las últimas dos décadas se han intentado poner en **marcha estrategias de diagnóstico en estadios iniciales**, con dos objetivos principales:

- 1 Los pacientes en estadios presintomáticos podrían ser monitorizados periódicamente, **evitando la progresión hacia la cetoacidosis diabética (forma de debut más grave y complicación potencialmente mortal y prevenible)**
- 2 **Ofrecer a las personas en estadios 1 y 2 un tratamiento que pueda modificar** la historia natural de la diabetes, evitando o al menos retrasando la aparición de la diabetes clínica. En 2022 la FDA aprobó por primera vez el uso de Teplizumab (anticuerpo monoclonal anti-CD3) para frenar la progresión de la diabetes en personas de más de 8 años de edad en estadio 2 de DM 1

ESTUDIOS TRANSVERSALES DE POBLACIÓN CON RIESGO GENÉTICO HAN DEMOSTRADO QUE LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS DE LOS ISLOTES CIRCULANTES SE ASOCIA CON MAYOR RIESGO DE PADECER DM 1



Estudios de cohortes de nacimiento prospectivos

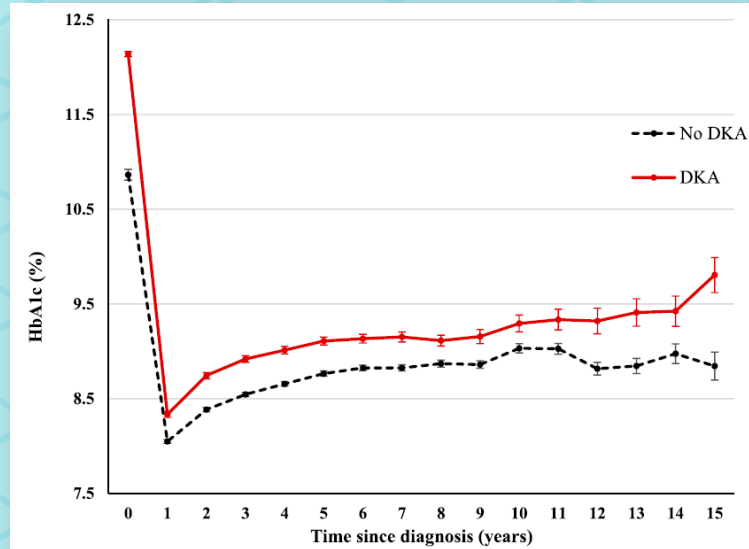
Estudio	DAISY, El Colorado	DIPP, Finlandia	BABYDIAB, Alemania
Año de reclutamiento	1993-2006	1994-2009	1989-2000
Población diana	RN y lactantes con genotipo HLA (n=1962)	RN y lactantes con genotipo HLA (n=8597)	RN y lactantes con genotipo HLA (n=2818)
Seguimiento AA	A los 9, 15 y 24 meses. Posteriormente, anualmente o cada 3-6 meses si AA +	A los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Posteriormente, anualmente	A los 9 meses y 2 años. Posteriormente, cada 3 años
Resultados	A los 13.377 pacientes incluidos en el estudio, se les realizaron pruebas de autoanticuerpos AAI, GAD65 e IA2. El riesgo de diabetes a los 15 años de edad fue: <ul style="list-style-type: none">- 0,4% en niños sin AA- 12,7% en niños con un solo AA+- 61,6% en niños con 2 AA +- 79,1% en niños con 3 AA +		

LA MAYORÍA DE LOS NIÑOS CON RIESGO DE DIABETES TIPO 1 QUE TENÍAN SEROCONVERSIÓN DE AUTOANTICUERPOS DE MÚLTIPLES ISLOTES PROGRESARON A DIABETES DURANTE LOS SIGUIENTES 15 AÑOS

¿Cuál es la importancia de una detección precoz?

La CAD al debut diagnóstico predice peor control glucémico prospectivamente, traducido en un aumento de HbA1c glicosilada a largo plazo, independientemente de factores demográficos o socioeconómicos. Además, la CAD es más frecuente a menor edad del paciente

Las complicaciones asociadas a un peor control glucémico en la población con CAD son: nefropatía, retinopatía, neuropatía e hipoglucemias severas, entre otras. Por lo que **la CAD traduce un peor pronóstico (aumento de la morbimortalidad) a largo plazo**



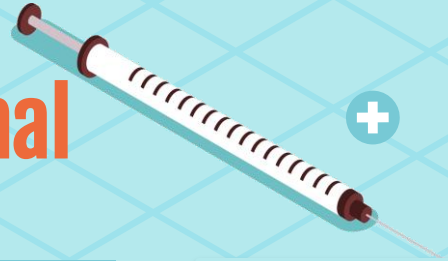
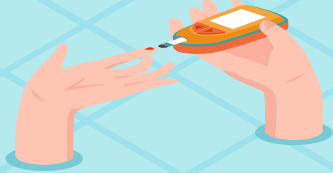
Diabetes Care 2017; 40:1249–1255

LA PREVENCIÓN DE LA CAD NO SE ALCANZARÍA ÚNICAMENTE CON UN SCREENING, SINO QUE ES ESENCIAL LA PARTICIPACIÓN DE PROFESIONALES SANITARIOS FAMILIARIZADOS CON LA IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES DE RIESGO

¿Qué motivaciones nos llevan a la detección temprana de la DM 1?



2. Propuesta de cribado poblacional



Cribado de la población general

Cribado de la población de riesgo



Riesgo genético positivo si:

- AF de primer grado de DM1
- AP o AF de otras enfermedades autoinmunes (alteraciones tiroideas, celiacía...)

¿Cuándo?

En la infancia. No existe consenso sobre la edad óptima

En la infancia. No existe consenso sobre la edad óptima

¿Cómo?

Preselección genética
+
Determinación sérica de AA
(si riesgo genético +)

Determinación sérica de AA+
control de AA cada 6 meses si
AA+

Ventajas

Abarca mayor muestra de población posiblemente susceptible

- Identifica pacientes de mayor riesgo genético para realizar pruebas específicas de seguimiento con AA
- Ahorra costos al limitar la muestra total

Limitaciones

Costes más elevados

Excluye del estudio pacientes con menor riesgo genético pero susceptibles

No existe un diseño actual de screening ideal. Se precisan más estudios para la implementación de protocolos de cribado



Objetivos del cribado para DM 1



Principio	Justificación
1. Identificar un problema importante	La DM1 es una de las enfermedades crónicas más comunes
2. Debe haber un tratamiento aceptado	Teplizumab ha demostrado retrasar el diagnóstico de DM1 en individuos en riesgo
3. Se dispone de los servicios para realizar diagnóstico y tratamiento	Inicialmente, podría estudiarse desde Atención Primaria
4. Debe haber un período latente o sintomático temprano reconocible	Se han definido los riesgos. Las personas más susceptibles genéticamente tienen un riesgo elevado de ser diagnosticadas de DM1 a los 5 años
5. Debe realizarse una prueba adecuada	Los AA pueden definir el riesgo de desarrollar DM 1 y son medibles en muchos laboratorios
7. Se debe comprender la historia natural de la enfermedad	La DM 1 es de naturaleza predominantemente autoinmune basada en la destrucción de las células beta pancreáticas
8. Existencia de política sobre a qué pacientes tratar	Los niños y adolescentes, durante los años de desarrollo, tienen la mayor necesidad insatisfecha
9. Los costes del estudio no deben superar los beneficios	Los costes que supone a largo plazo la DM1 y sus complicaciones son elevadísimos
10. La búsqueda de casos debe ser continua	Proyectos a nivel mundial están estudiando estrategias de diagnóstico precoz

¿Sería el screening costoefectivo?



- Los costes de detección varían según los tipos de ensayos y los gastos necesarios para identificar a los participantes
- Los costos clínicos por las pruebas de AA pueden oscilar entre \$131 (ICA) y \$528 (ZnT8A), pero las mediciones selectivas de AA (p. ej., GADA e IAA) podrían reducir estos costes. El costo actual de la detección de autoanticuerpos en el estudio ASK es de \$47 y en el programa JDRF T1Detect es de \$55
- No debemos olvidar que el objetivo primario del cribado de la DM1 es reducir la tasa de CAD, complicación potencialmente mortal en el momento del diagnóstico, la cual conlleva motivos de consulta en Urgencias, ingresos hospitalarios, secuelas y resultados a largo plazo...

3. Caso clínico



Niña de 10 años que acude a CCEE de Endocrinología y Diabetes Pediátrica, en Junio 2023, por detección positiva de autoanticuerpos séricos (GAD y AAI) a los 3 años de edad, solicitados por un proceso de vasculitis en su país de origen (Italia). No presenta síntomas cardinales de DM.

AF: padre afecto de DM 1.

La paciente presenta HbA1c de 5.1% estable desde el año 2021. Cifras normales de insulinemia y péptido C.

Se realizan controles de HbA1c, que al ir en aumento (HbA1c en la siguiente revisión de 6,1, HbA1c >10% de la cifra basal) tiene indicación de test de sobrecarga oral de glucosa, resultando alterada:

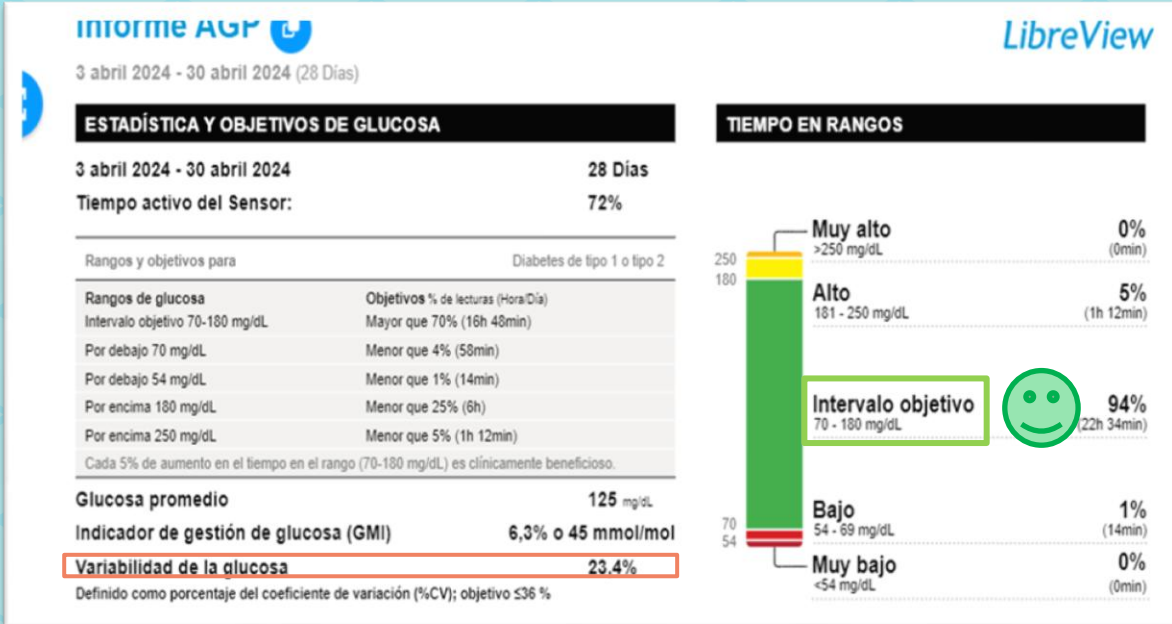
- Glucemia basal: 130 mg/dL
- Glucemia a los 120' de la sobrecarga oral: 396 mg/dL

Nos encontramos ante una DM1 en fase 2

Evolución del caso

Se inicia monitorización continua de glucosa en domicilio.

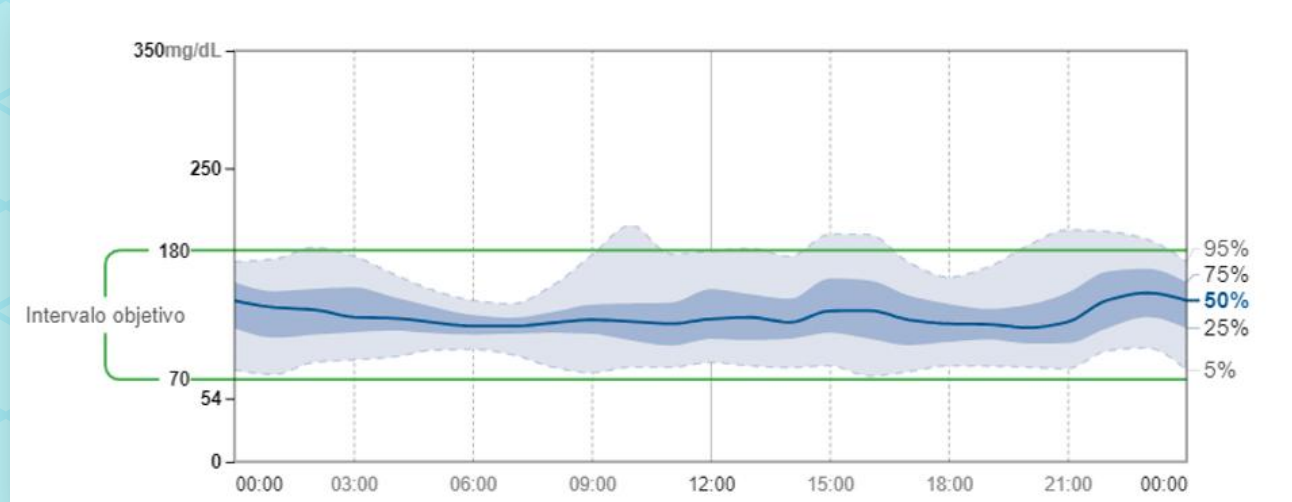
La paciente presenta valores de glucemia postprandial superiores a 160 mg/dL. Debido a la disglucemia del paciente, se inicia tratamiento con insulina lenta (Toujeu). Presenta pico de glucemia de hasta 247 mg/dL tras el desayuno por lo que se añade pauta de insulina rápida (Humalog) antes del desayuno.



¡Tiempo en rango objetivo del 94%!

Evolución del caso

PERFIL DE GLUCOSA AMBULATORIO EN 24H



Se observa una glucemia promedio de 125 mg/dL, junto con una escasa variabilidad glucémica

4. Conclusiones

- 1 El valor de la prevención o incluso el retraso del diagnóstico de DM 1 es un elemento clave a tener en cuenta para el diseño de estrategias de detección precoz de la DM1, aunque aún se precisan más estudios para su implementación
- 2 Existe una mayor frecuencia de CAD en el momento del diagnóstico en la edad pediátrica por lo que esta población se beneficiaría de una detección precoz para prevenir esta y otras complicaciones médicas futuras asociadas
- 3 Con la disponibilidad de nuevas terapias que pueden retrasar o prevenir la diabetes tipo 1, la oportunidad de cambiar la historia natural de esta enfermedad es considerable

5. Bibliografía

1. Gomis de Barbará R. Caminando hacia el screening universal de la diabetes tipo 1. Revista Diabetes. [internet] [consultado: 25 de abril 2024]. Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/?p=103912>
2. K. Sims E, E.J. Besser R, Dayan C, Geno C, Greenbaum C, Kurt Griffin, y NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. ADA. 2022; 71(4):610–623
3. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. JAMA. 2013;309(23):2473-9.
4. Estándares de Cuidados en Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes. SED.[internet][consultado: 1 de Mayo 2024].Disponible en: <https://www.sediabetes.org/publicaciones/publicaciones-sed/estandares-de-cuidados-en-diabetes-de-la-asociacion-americana-de-diabetes-ada-2024/>
5. Programas de cribado de diabetes mellitus tipo 1 en Europa ¿Hacia dónde vamos?. Revista Diabetes.[internet][consultado: 1 de Mayo 2024].Disponible en: <https://www.revistadiabetes.org/?p=105320>