

Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes sobre la evaluación de riesgo de diabetes mellitus tipo 1

GRUPO DE TRABAJO DE PREDIABETES TIPO 1 (GRUPO DE TRABAJO DE LA ETIOPATOGENIA Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1) DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES*

El Grupo de Trabajo de Prediabetes tipo 1 de la Sociedad Española de Diabetes consensuó una toma de posición sobre la evaluación de riesgo de diabetes mellitus tipo 1. En este artículo se emiten las recomendaciones del grupo de trabajo sobre la evaluación de dicho riesgo.

RECOMMENDATIONS OF THE SPANISH SOCIETY OF DIABETES FOR THE EVALUATION OF RISK OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS

The Working Group on Pre-type 1 diabetes of the Spanish Diabetes Society reached a consensus on a position statement on the assessment for risk of type 1 diabetes mellitus. In this article the Working Group issues the recommendations on this risk assessment.

Key words: Type 1 diabetes mellitus. Prevention. Prediction. Autoimmunity. Risk.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe un nivel suficiente de evidencia que permite afirmar que en la destrucción de las células betapancreáticas, que tiene lugar en la diabetes mellitus (DM) tipo 1, el papel protagonista lo ejercen diversos mediadores de la respuesta autoinmune, al menos en una gran proporción de casos. La presencia de autoinmunidad en los sujetos portadores de la enfermedad conlleva,

Las reuniones periódicas del grupo se realizan con el apoyo económico de Novo Nordisk.

*Grupo de trabajo de la etiopatogenia y prevención de la diabetes mellitus tipo 1
Coordinador del grupo: D. Mauricio (responsable de la redacción del manuscrito)
Miembros que han participado en la elaboración de las recomendaciones: D. Acosta (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); M. Aguilar, J. Ortego, F. Guerrero (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); F.J. Ampudia, A. Priego (Hospital Clínico, Valencia); M.A. Brito (Sta. Cruz de Tenerife); L. Castaño, R. Bilbao, P. Martul, J.A. Vázquez (Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya); I. Conget, R. Gomis, R. Casamitjana, E. Aguilera (Hospital Clínic, Barcelona); L.A. Gómez, J. Moreiro (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca); L. González-Sicilia (Hospital General Universitario, Murcia); C. Grande, J. Solera (Hospital La Paz, Madrid); A. Jara (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); P. Manzano, A. Plaza (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); M.T. Martínez-Larrad, M. Serrano Ríos (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); D. Mauricio, J.M. González-Clemente, G. Giménez (Hospital de Sabadell, Sabadell, Barcelona); E. Montanya, M. Pérez (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); F.J. Novoa (Hospital Insular, Las Palmas de Gran Canaria); M. Oyarzábal (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); H. Pascual (Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia); A. Pie, E. Faure (Hospital Clínico, Zaragoza); F. Piñón, C. Fajardo (Hospital La Fe, Valencia); M. Puig-Domingo (Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona); M. Rodríguez-Rigual (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); A. Rueda (Hospital General, Albacete); J. Verdaguer, R. Pujol-Borrell, A. Sanmartí (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona); A. Wägner, A. de Leiva, E. Mato, M. A. Ortiz (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).

Correspondencia: Dr. Dídac Mauricio.
Unidad de Endocrinología y Nutrición.
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1. Prevención. Predicción. Autoinmunidad. Riesgo.

por una parte, la asociación a ciertos genes de predisposición, y por otra, a fenómenos de autoinmunidad humoral y celular, que pueden ser detectados a nivel periférico tanto en el momento del diagnóstico clínico como en muchos casos, meses o años antes de la aparición de la enfermedad. Para el último caso, la detección de fenómenos de autoinmunidad en el período preclínico –y por tanto, asintomático– de la enfermedad dio lugar a que se acuñara el término de prediabetes tipo 1 para su denominación.

JUSTIFICACIÓN DE LAS PRESENTES RECOMENDACIONES

La principal pregunta que se puede formular ante la presente iniciativa es la del porqué de la misma, teniendo en cuenta que están disponibles las recomendaciones de otras sociedades, cuyo impacto es mayor, léase la American Diabetes Association y la British Diabetic Association. En primer lugar, y a nivel español, creemos que una de las posibles funciones de los grupos de estudio es la de emitir cuando proceda recomendaciones o tomas de posición respecto al tema sujeto de estudio. Segundo, creemos interesante formular las presentes recomendaciones en lengua española, como vehículo de transmisión a la comunidad que comparte dicha lengua, y que presumiblemente se puede superponer con totalidad a la comunidad objeto de las recomendaciones en lengua inglesa. En tercer lugar, desde el propio grupo existe la percepción de que existe cierta falta de clarificación del papel de la detección precoz de sujetos con riesgo a desarrollar la enfermedad en la práctica clínica. Este último hecho puede traducirse en una inadecuada política de cribado que puede conllevar la determinación, de manera más o menos indiscriminada, principalmente de marcadores de autoinmunidad humoral (autoanticuerpos) en sujetos que no deberían ser objeto de la misma. Partimos de la premisa de que las presentes recomendaciones no van a diferir de manera sensible de la postura tomada por científicos expertos en el tema provenientes de otras latitudes. Ni mucho menos es pretensión del presente texto realizar una revisión exhaustiva sobre el estado actual del conocimiento en la prevención y predicción de riesgo de la DM tipo 1.

ESTADO ACTUAL DE LA PREDICCIÓN Y LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Es importante precisar que no existe ningún defecto genético que se haya podido asociar a la presencia de la enfermedad, y que las evidencias de ligamiento o asociación genética de la enfermedad lo son en tanto que variantes de genes que, por otra parte, pueden ser calificados como normales. Además, no existe ningún gen o forma alélica que nos permita predecir de manera precisa la enfermedad. Por tanto, no se puede reco-

mendar la determinación de los marcadores genéticos que han mostrado asociación con la diabetes tipo 1, principalmente los que residen en la región de los antígenos de histocompatibilidad de clase II, como método inicial de cribado de riesgo. Es cierto, sin embargo, que existen estudios que comprueban que la determinación de determinados alelos HLA ayudan a delimitar el nivel de riesgo o de protección contra la enfermedad, cuando se añaden a la determinación inicial de autoanticuerpos.

La determinación combinada de marcadores de autoinmunidad humoral –autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos: del citoplasma de las células del islote (ICA), insulina, descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y tirosinfosfatasa de membrana IA2– permite predecir con elevadas sensibilidad y especificidad la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 1. La determinación de dos o más de estos autoanticuerpos representa el método de cribado que se acepta más adecuado actualmente. Hoy día, debido a la rapidez y la facilidad de cuantificación, en el cribado primario se suele utilizar combinaciones de dos autoanticuerpos, la más frecuente de las cuales es la combinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2. La determinación combinada de anticuerpos anti-GAD, y anti-IA2 o antiinsulina permite identificar con un elevado nivel de sensibilidad y especificidad aquellos familiares de primer grado de pacientes con DM tipo 1 que presentan un elevado riesgo a desarrollar la enfermedad. Aquellos sujetos con positividad de anticuerpos para dos o más de las cuatro especificidades antigénicas previamente mencionadas son los que presentan un riesgo claramente elevado. Sin embargo, con los datos disponibles hoy día, en la población general estas mismas combinaciones de autoanticuerpos no permiten identificar con adecuados niveles de sensibilidad y especificidad a los individuos de alto riesgo.

El principal marcador metabólico para completar la evaluación del riesgo en sujetos portadores de autoanticuerpos consiste en la medición de la primera fase de insulinos secreción mediante la realización de un test de tolerancia intravenosa a la glucosa. La disminución de dicha fase de insulinos secreción permite detectar a los sujetos con positividad para autoanticuerpos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a corto plazo. Sin embargo, la normalidad de este parámetro de insulinos secreción no excluye el elevado riesgo de desarrollar la enfermedad en familiares de primer grado a más largo plazo.

El avance en el conocimiento de la patogenia e historia natural de la DM tipo 1 permitió en la década de los noventa el diseño y la puesta en marcha de estudios de prevención en familiares de primer grado de diabéticos tipo 1 mediante estrategias de inmunomodulación. Actualmente existen dos grandes estudios que utilizan intervenciones farmacológicas diferentes, cuyos resultados no están aún disponibles. Uno de ellos es el estudio multinacional europeo ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) que

utiliza nicotinamida a dosis elevadas; y el otro es de ámbito norteamericano, y utiliza insulina como tratamiento (Diabetes Prevention Trial). Es indudable que, a gran o pequeña escala, cualquier estudio de prevención debe atenerse a los patrones metodológicos de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados para poder obtener resultados fiables.

RECOMENDACIONES

Se aconseja que la determinación de los marcadores inmunológicos y/o genéticos se realice en el marco de investigaciones bien definidas. En este sentido, el cribado para la detección de sujetos con riesgo elevado debe ser promocionado sólo en el contexto de estudios científicos de predicción y, especialmente, en ensayos de prevención de la enfermedad, realizados por grupos o centros que dispongan de los medios y conocimientos adecuados para su consecución.

Para la detección de riesgo, el cribado primario debería realizarse mediante la determinación combinada de anticuerpos anti-GAD juntamente con anti-IA2, siendo estos últimos sustituidos por los anticuerpos antiinsulina en sujetos de corta edad (< 10 años). En caso de positividad para uno o ambos autoanticuerpos,

debe completarse la evaluación de riesgo mediante la determinación de al menos un tercer y también, preferiblemente un cuarto autoanticuerpo (antiinsulina o IA2 en su caso, juntamente con ICA).

La metodología para la determinación de autoanticuerpos se debe someter a controles de calidad que garanticen unos niveles adecuados de sensibilidad y especificidad, preferiblemente a través de la participación de cada laboratorio en los *workshops* internacionales organizados con tal finalidad.

En concordancia con una buena práctica médica, la información sobre los ensayos de intervención debería ser comunicada para su registro a los grupos de estudio o sociedades científicas nacionales y/o internacionales.

Cualquier sujeto potencialmente susceptible de ser incluido en estos estudios debe ser informado de la evidencia respecto al estado de conocimiento actual en la predicción y prevención de la DM tipo 1, por lo que posteriormente debe dar su consentimiento antes de su inclusión.

A cualquier sujeto que haya sido identificado como portador de los mencionados marcadores de riesgo, y que no sea incluido en ensayos clínicos de prevención, se le debe ofrecer un seguimiento clínico adecuado.