



Por un niño sano  
en un mundo mejor

# SAP

6to Congreso de Nutrición  
Pediátrica 2017

*Actualización en  
Diabetes tipo1*

Dra Trifone Liliana

# AGENDA



• REGISTROS DE DIABETES



• INCIDENCIA DM1



• COMPLICACIONES DM1



• INMUNOTERAPIA EN DM1



• IMPACTO DE EDAD EN EVOLUCION DM1

# **Simposio ADA/ISPAD Registros Pediátricos**

**Presente pasado y  
futuro  
¿Qué nos enseñan?  
2016**

# Registros Pasado

Analizaban incidencia y tendencia de DM1 en niños

Principales hallazgos:

- Variación en casi 400 veces de la incidencia de DM tipo 1 geográficamente.
- Aumento de incidencia en las dos décadas pasadas en muchos países.
- Disparidad racial en DM1 Y DM2.
- DM1 > en caucásicos y DM2 > en minorías.

**Registros Mundiales**  
**DMtipo1**

**Eurodiab (1989-2003)**

**Diamond (1990-1999)**

**0-14 AÑOS**

**Pittsburg 1965-1976**  
**DMtipo1 de 0a 19 años**

# **REGISTROS actuales**

- **Supervisión de incidencia, prevalencia y mortalidad**
- **Estudios observacionales con datos de los registros**
- **Estudios auxiliares ya realizados y comparados.**
- **Identificación de problemas críticos en el área de diagnóstico, tratamiento, complicaciones, psicosociales etc.**

**TIPOS DE  
DIABETES /  
VARIABLES  
CLÍNICAS (IMC, HbA1c)**

**COMPLICACIONES  
AGUDAS  
(Hipoglucemias  
Cetoacidosis)**

**DATOS  
REGISTROS DM Tipo 1  
INCIDENCIA/PREVALENCIA  
Historia Natural de la Diabetes**

**TIPOS DE  
TRATAMIENTO  
DATOS DEMOGRÁFICOS**

**COMPLICACIONES  
CRÓNICAS**

***Evaluaciones y comparaciones  
Internacionales***

## **REGISTROS PEDIÁTRICOS ACTUALES EN MARCHA**

SWEDISH	1978	SUECIA	CLINICAS PED.	0-14	DM1
FINNISH	1980	FINLANDIA	7 REG.NACIONALES	0-14	DM1
DIABETES	1987	AUSTRALIA	Pediatra o educador	todas	DM1 y 2 otras
DPV	1990	ALEM/AUSTRIA	CENTROS de DM	todas	DM1 y 2
SEARCH	2001	US	MÉDICOS	0-19	DM1 y 2 otras
Diabetes Jov	2006	INDIA	PRESENTACIÓN clínica	0-25	DM1 y2 otras
NPAUDIT	2010	INGLATERRA Escocia	Unid, Pedatria	0-25	DM1y2 otras
T1DExchange	2010	US	CLÍNICA	0-25	DM1

***SUPERVISIÓN DE INCIDENCIA ,PREVALENCIA Y MORTALIDAD***

## The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings and Future Directions

*Diabetes Care* 2014;37:3336–3344 | DOI: 10.2337/dc14-0574

### **Etiological Approach to Characterization of Diabetes Type**

The SEARCH for Diabetes in Youth Study

Disease progression among 446 children with newly diagnosed type 1 diabetes located in Scandinavia, Europe, and North America during the last 27 yr

*Pediatric Diabetes*

Real-Time Continuous Glucose Monitoring Among Participants in the T1D Exchange Clinic Registry

*Diabetes Care* 2014;37:2702–2709 | DOI: 10.2337/dc14-0803

A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D exchange clinic registry experience

### **Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009**

### **Longitudinal Associations between Sex, Diabetes Self-Care, and Health-Related Quality of Life among Youth with Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus**

20 Years of Pediatric Benchmarking in Germany and Austria: Age-Dependent Analysis of Longitudinal Follow-Up in 63,967 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes

**DPV**

Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Neonates and Infants Below 1 Year: Analysis of Initial Bolus and Basal Rate Based on the Experiences from the German Working Group for Pediatric Pump Treatment

**DPV**

“El proceso de documentación longitudinal , estandarizado y de pronóstico puede estimular a mejorar el cuidado de los Niños con Diabetes “

# Tres REGISTROS INTERNACIONALES

**US**

**INGLATERRA/ESCOCIA**

**ALEMANIA/AUSTRIA**

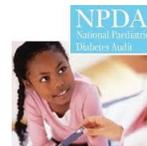
**Type 1 Exchange**



ESDC - Location of T1D Centers, clinical sites. As of August 1, 2017

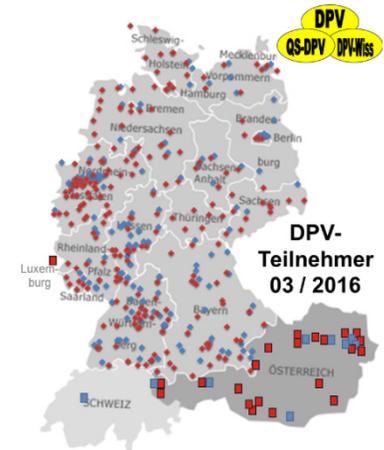
**N=13.966**  
**57 Centros ped.**  
**Diabetes**

**NPA**



**N=14.539**  
**177 U Diabetes**  
**Pediátricas**

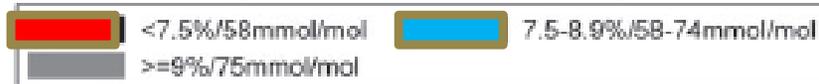
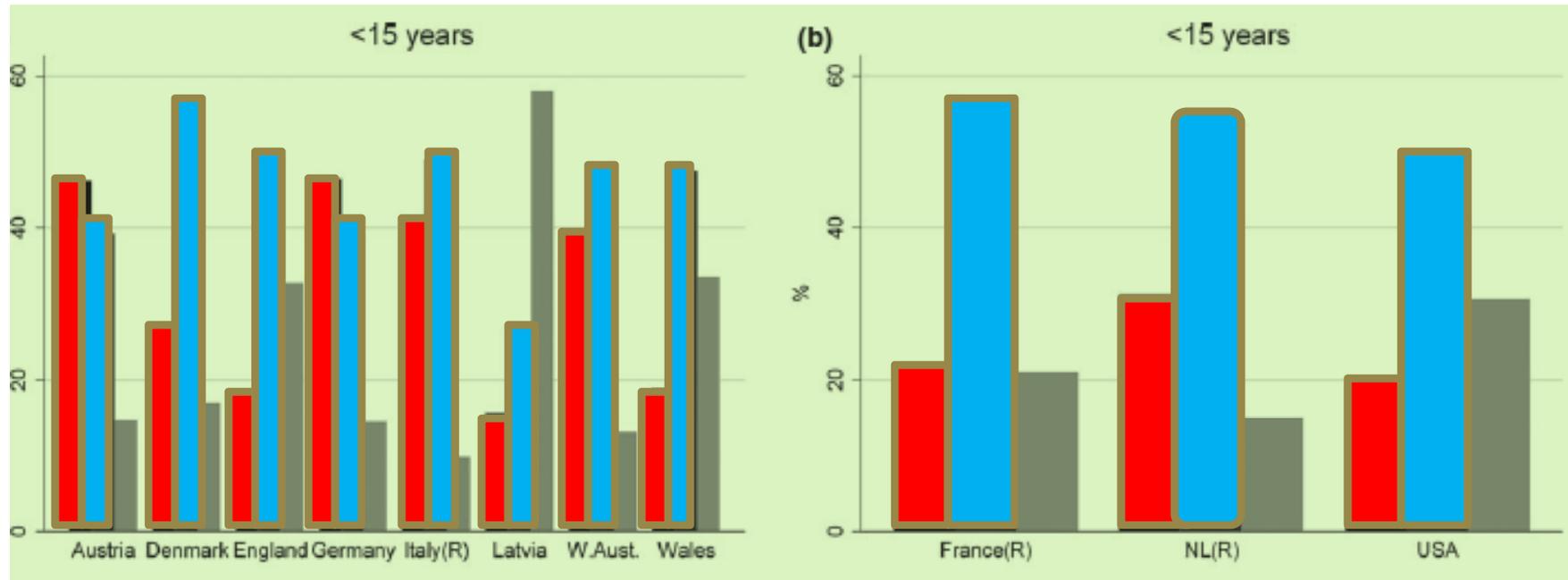
**DPV**



**N=26,962**  
**209 Centros**  
**Diabetes Ped.**

**ARMONIZACION DE REGISTROS INTERNACIONALES**

# Glycaemic control of Type 1 diabetes in clinical practice early in the 21st century: an international comparison

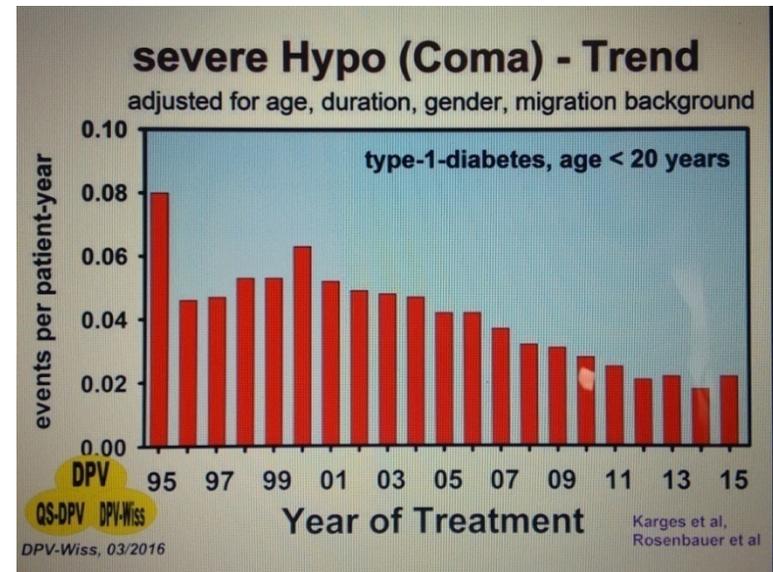
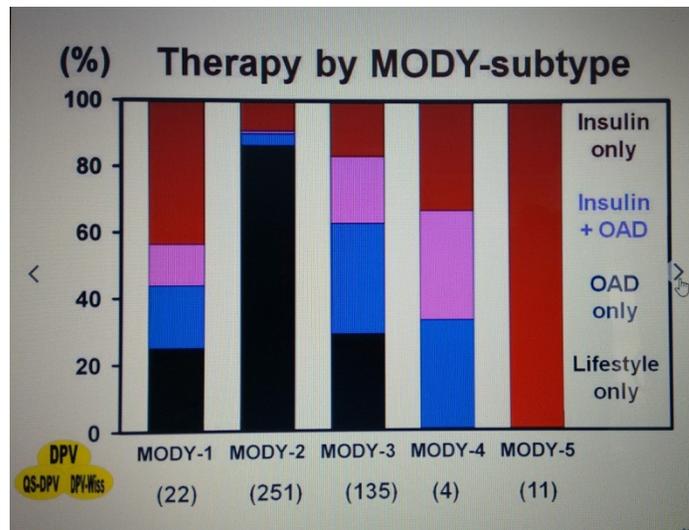
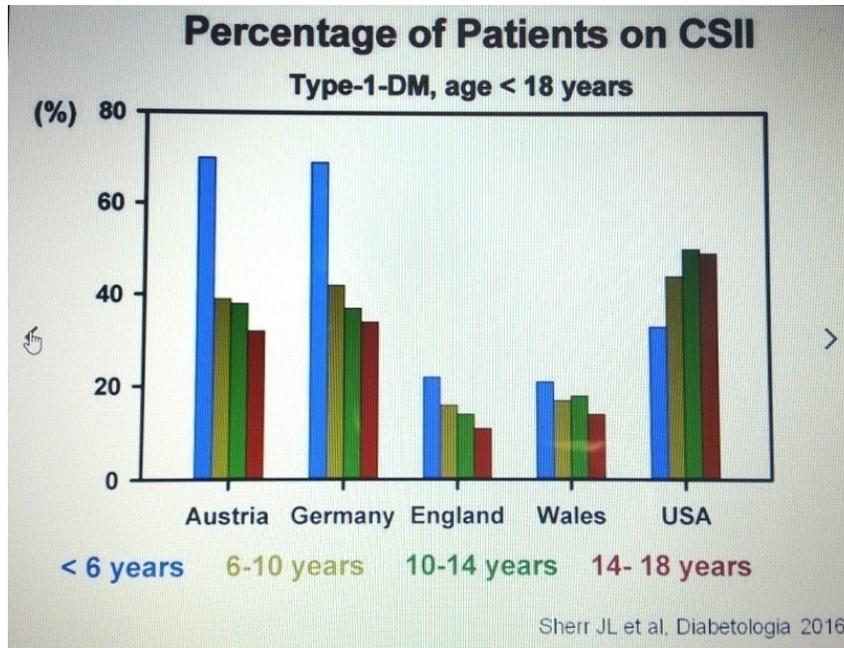


324.501 pac de  
19 Países

DIABETICMedicine

HbA<sub>1c</sub> in Type 1 diabetes: an international comparison • J. A. McKnight et al.

Type 1 Exchange    NPA Audit    DPV ,CareDIAB, RIDISudyGroup  
EMND SWEDEN    UKRAINIAN Diabetes Registry



Incremento anual significativo en la incidencia de Diabetes tipo 1 de **1,8% /año**

Incremento anual significativo en la incidencia de Diabetes tipo 2 de **4,8%/año**

Para ambos un modelo lineal de tendencia es el que mejor representa el incremento.



➤ **Los jóvenes con Diabetes presentan complicaciones con corta duración de su enfermedad 8 años (SEARCH).**

➤ **Tienen complicaciones 1 de cada 3 pacientes con DM1 (32%) y 2 de cada 3 con DM 2 (72%).**

➤ **La DM2 vs DM1 tiene mayor número de complicaciones micro y macrovasculares.**

➤ **La obesidad es el factor de riesgo conocido predominante.**

➤ **La Neuropatía Autonómica fue similar en ambos grupos.**

➤ **Se deben explorar otros factores de riesgo no tradicionales en el impacto de las complicaciones.**



# ¿Cuál es el futuro de La inmunoterapia en Diabetes tipo 1?

Revisión de ensayos de  
prevención/reversión en  
Diabetes tipo 1

***Jay S Skyler, 2016***

# OBJETIVOS TERAPEÚTICOS IDEALES DE DIABETES TIPO 1

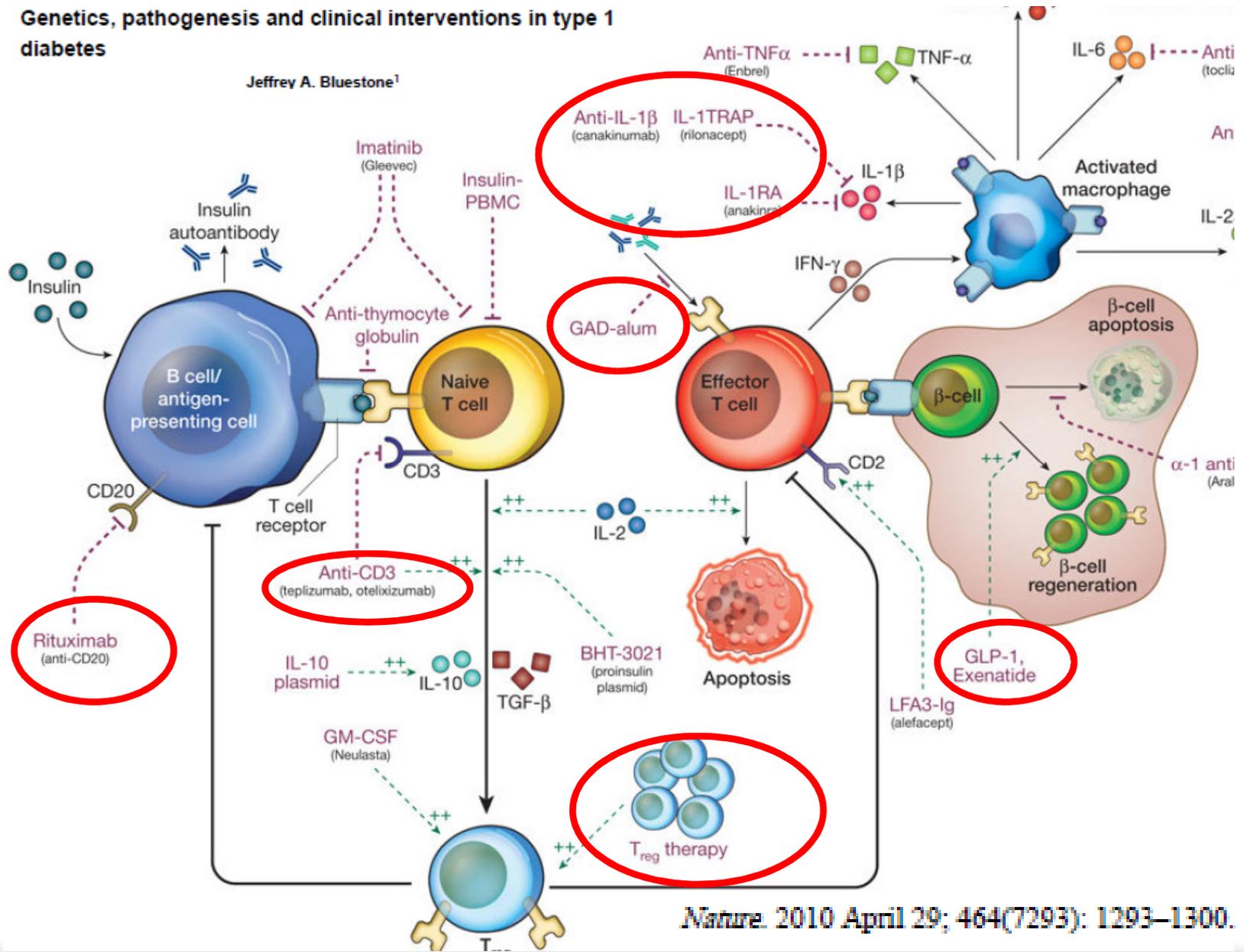
Detener la  
destrucción  
inmune de  
celula  $\beta$

Preservación  
de masa  
ceular  $\beta$

Reemplazo o  
regeneración  
de célula  
 $\beta$

# Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes

Jeffrey A. Bluestone<sup>1</sup>



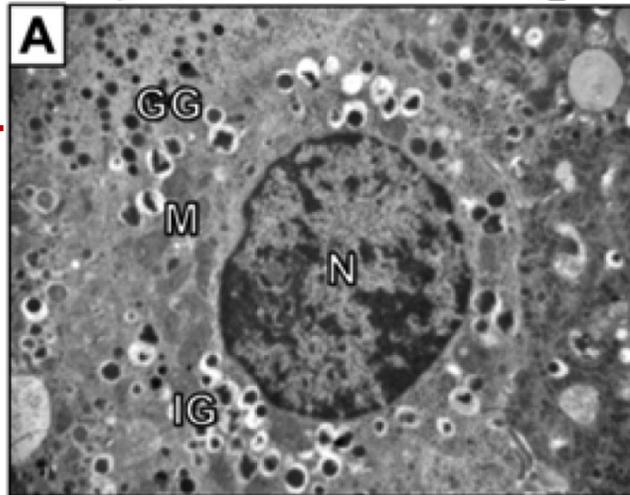
Nature. 2010 April 29; 464(7293): 1293–1300.

Preservación de  
masa celular  $\beta$

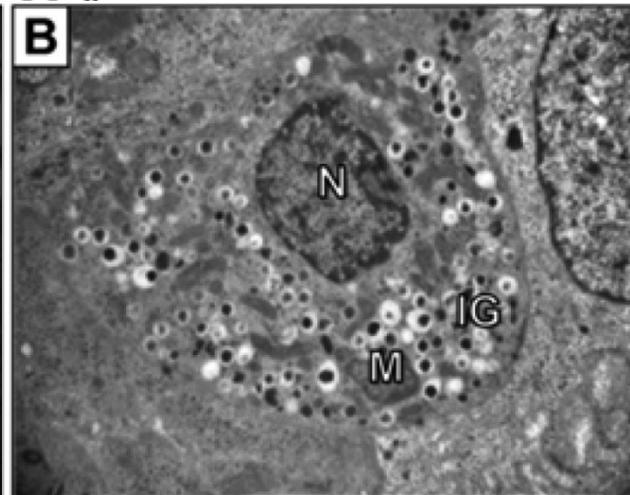
# Glucagon-Like Peptide-1 Protects Human Islets against Cytokine-Mediated $\beta$ -Cell Dysfunction and Death: A Proteomic Study of the Pathways Involved

Dieter Rondas, 2013

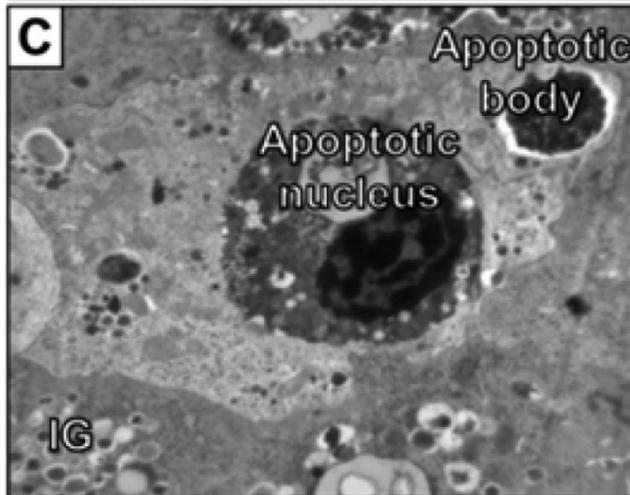
**CONTROL**



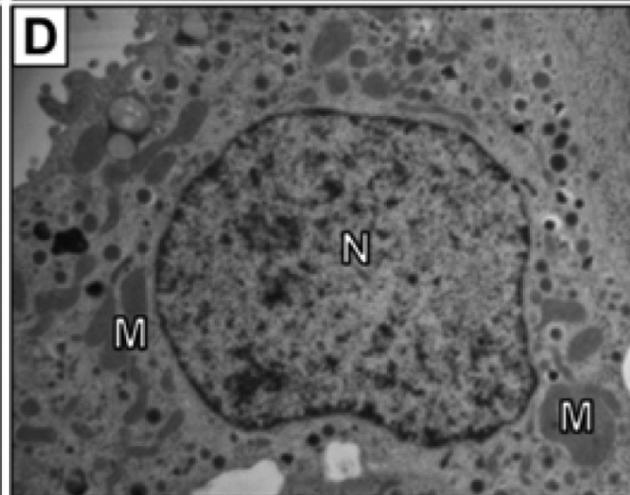
**GLP-1**



**CITOQUINAS**



**GLP-1  
+  
Citoq.**

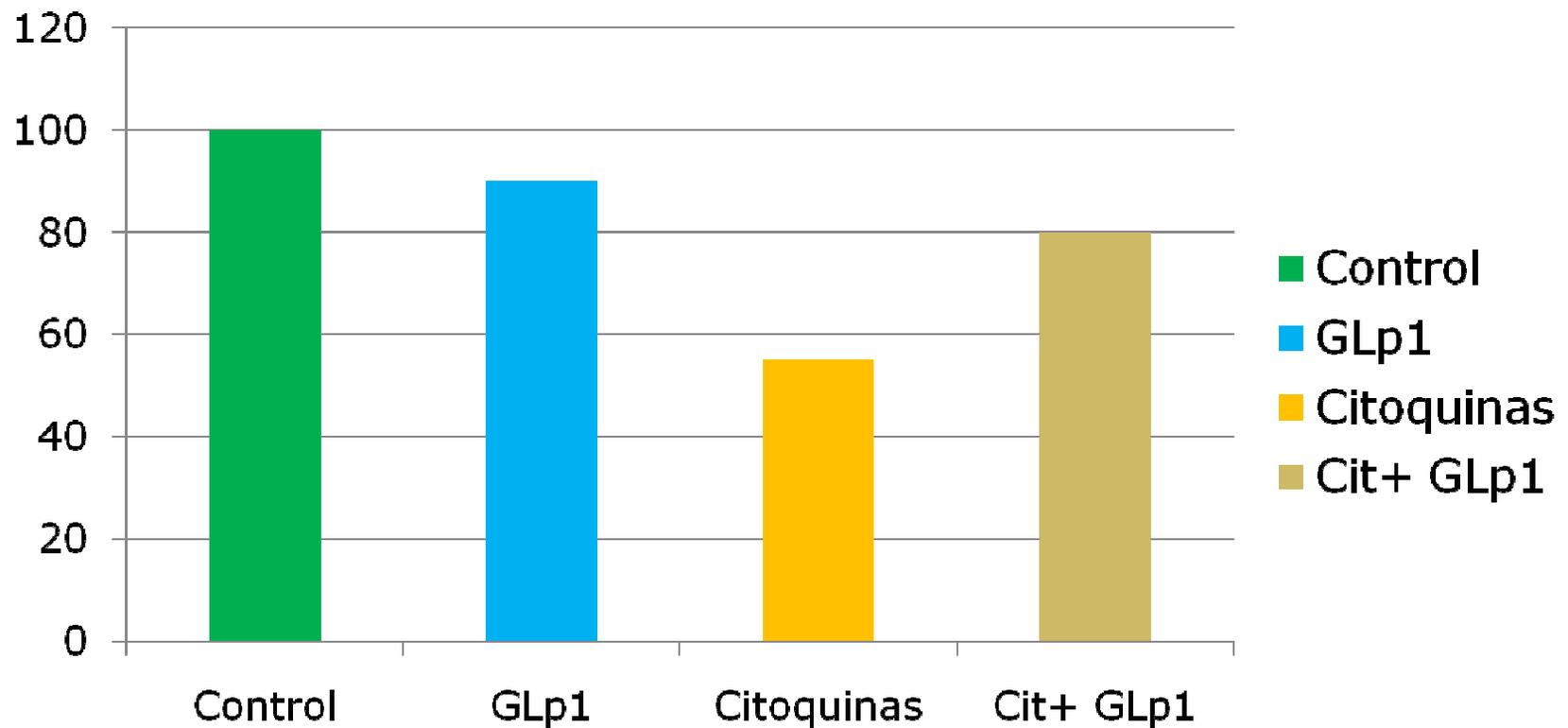


# Gp1 restaura la secreción disminuída por acción de las Citoquinas

[Journal of Proteome Research](#)

Dieter Rondas,

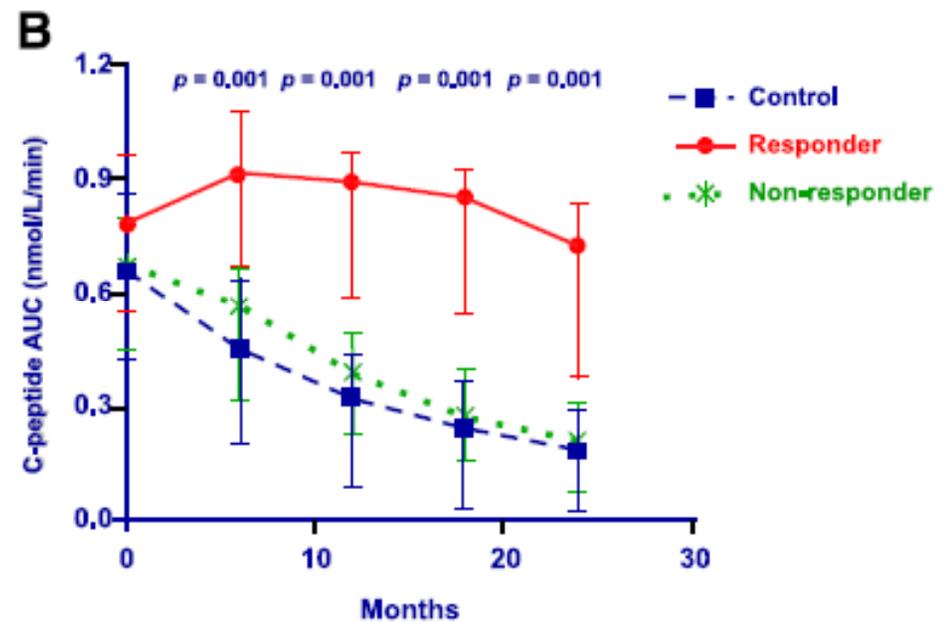
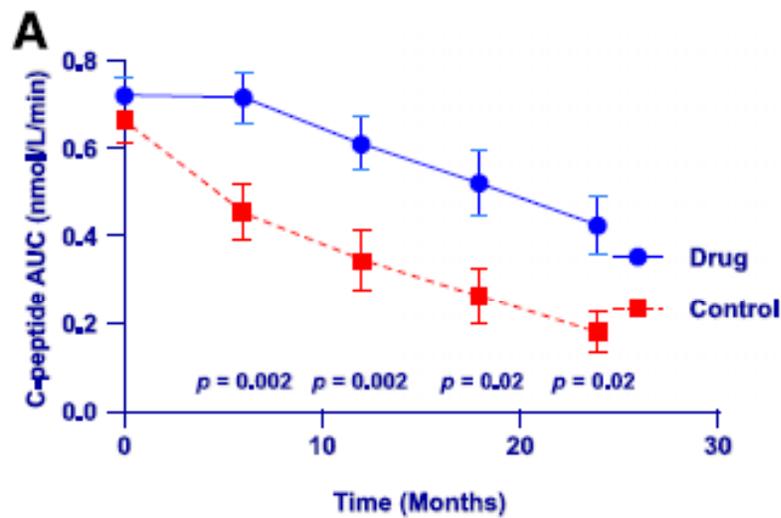
## Insulina Secreción %



**Detener la  
destrucción  
inmune de célula  
 $\beta$**

Efecto transitorio de  
Atc monoclonal CD3  
Teplizumab en  
sujetos tratados

Igual estudio a los dos años no  
respondedores igual a los controles



# Blood and Islet Phenotypes Indicate Immunological Heterogeneity in Type 1 Diabetes

Sefina Arif,<sup>1</sup>

*Diabetes* 2014;63:3835–3845 |

**Table 1—Heterogeneity of T1D among recently diagnosed children and adolescents (with HLA-DRB1\*301 and/or HLA-DRB1\*401)**

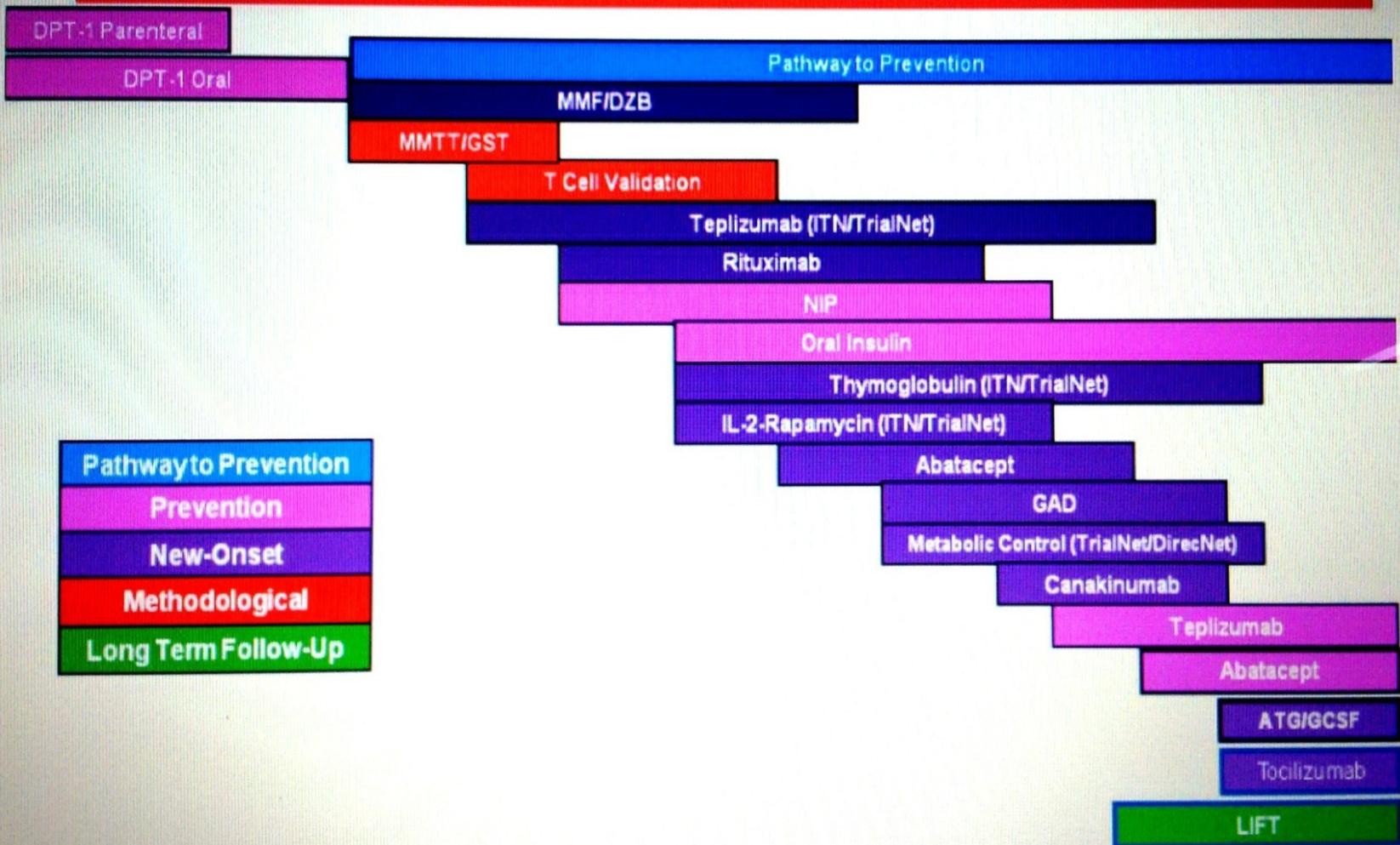
Proinflammatory	Partially regulated
Peripheral blood	
Multiautoantibody positivity IFN- $\gamma$ -dominated CD4 T-lymphocyte response	Pauciautoantibody positivity IL-10-dominated CD4 T-lymphocyte response
Postmortem histopathology	
Hyper-immune CD20Hi Relatively heavy immune infiltrate High numbers of CD20 <sup>+</sup> cells (CD20Hi) Fewer insulin-containing islets (~15%) Lower age (7.8 $\pm$ 1.7 years) ?—Faster $\beta$ -cell loss	Pauci-immune CD20Lo Relative paucity of immune cells Very low numbers of CD20 <sup>+</sup> cells (CD20Lo) More insulin-containing islets (~38%) Higher age (13.0 $\pm$ 1.5 years) ?—Slower $\beta$ -cell loss

# **ESTUDIOS DE PREVENCIÓN EN HUMANOS HAN TENIDO LIMITADO IMPACTO**

- **DPT.1 INSULINA PARENTERAL**
- **DPT.1 INSULINA ORAL**
- **ENDIT NICOTINAMIDA**
- **DIIP INSULINA NASAL**

# TrialNet Studies

2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015  
2016



Pathway to Prevention
Prevention
New-Onset
Methodological
Long Term Follow-Up

**PROBABLEMENTE SEAN  
NECESARIAS UNA  
COMBINACION DE  
TERAPIAS PARA  
RESTAURAR LA  
FUNCIONALIDAD DE LA  
CÉLULA BETA**

## Anti-inflammatory Agents (e.g., Targeting IL-1 $\beta$ or TNF- $\alpha$ )

Immunomodulation  
(e.g., Anti-CD3 or  
Anti-CD20 or  
Costimulation  
Blockade or  
ATG)

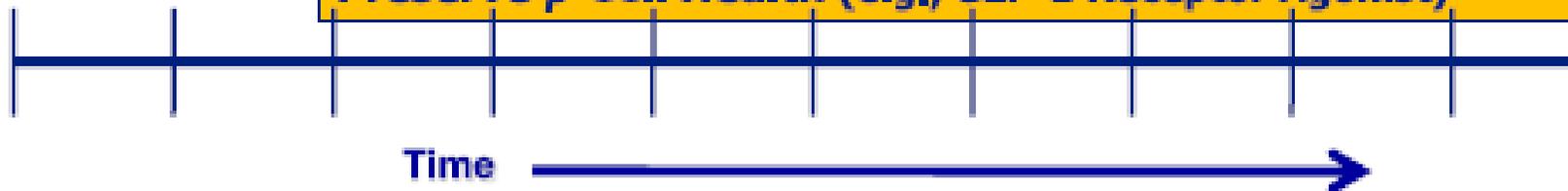
Diabetes Care Volume 38, June 2015

Jay S. Skyler

Drive T-regs  
(e.g., IL-2 or  
GCSF or T-reg  
infusion)

Diabetes-Related Antigen (e.g., Oral Insulin or GAD Vaccine)

Preserve  $\beta$ -Cell Health (e.g., GLP-1 Receptor Agonist)



**Terapia antiinflamatoria contra inmunidad innata, inmunomoduladores contra inmunidad adaptativa, terapia hacia actividad inmune regulatoria, terapia anti-antígeno, promotora de salud de célula  $\beta$**

# Estudios en DM1 reciente comienzo(Pilotos)

Dosis  
Bajas  
I12

Plásmido  
proinsulina

Infusión  
Cel  
Treg

# LOS NIÑOS CON DM 1 NO SON PEQUEÑOS ADULTOS

## Diferencias en la fisiopatología



***Carla Greenbaum, 2016***

# Defining Pathways for Development of Disease-Modifying Therapies in Children With Type 1 Diabetes: A Consensus Report

*Diabetes Care* 2015;38:1975–1985 | DOI: 10.2337/dc15-1429

*Diane K. Wherrett,<sup>1</sup> Jane L. Chiang,<sup>2</sup>  
Alan M. Delamater,<sup>3</sup> Linda A. DiMeglio,<sup>4</sup>  
Stephen E. Gitelman,<sup>5</sup> Peter A. Gottlieb,<sup>6</sup>  
Kevan C. Herold,<sup>7</sup> Daniel J. Lovell,<sup>8</sup>  
Trevor J. Orchard,<sup>9</sup> Christopher M. Ryan,<sup>10</sup>  
Desmond A. Schatz,<sup>11</sup> David S. Wendler,<sup>12</sup>  
Carla J. Greenbaum,<sup>13</sup> and the Type 1  
Diabetes TrialNet Study Group\**

# Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association

*Diabetes Care* 2015;38:1964–1974 | DOI: 10.2337/dc15-1419

The Adoption of the Staging Classification System Is Endorsed by the American Association of Clinical Endocrinologists, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, and The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust

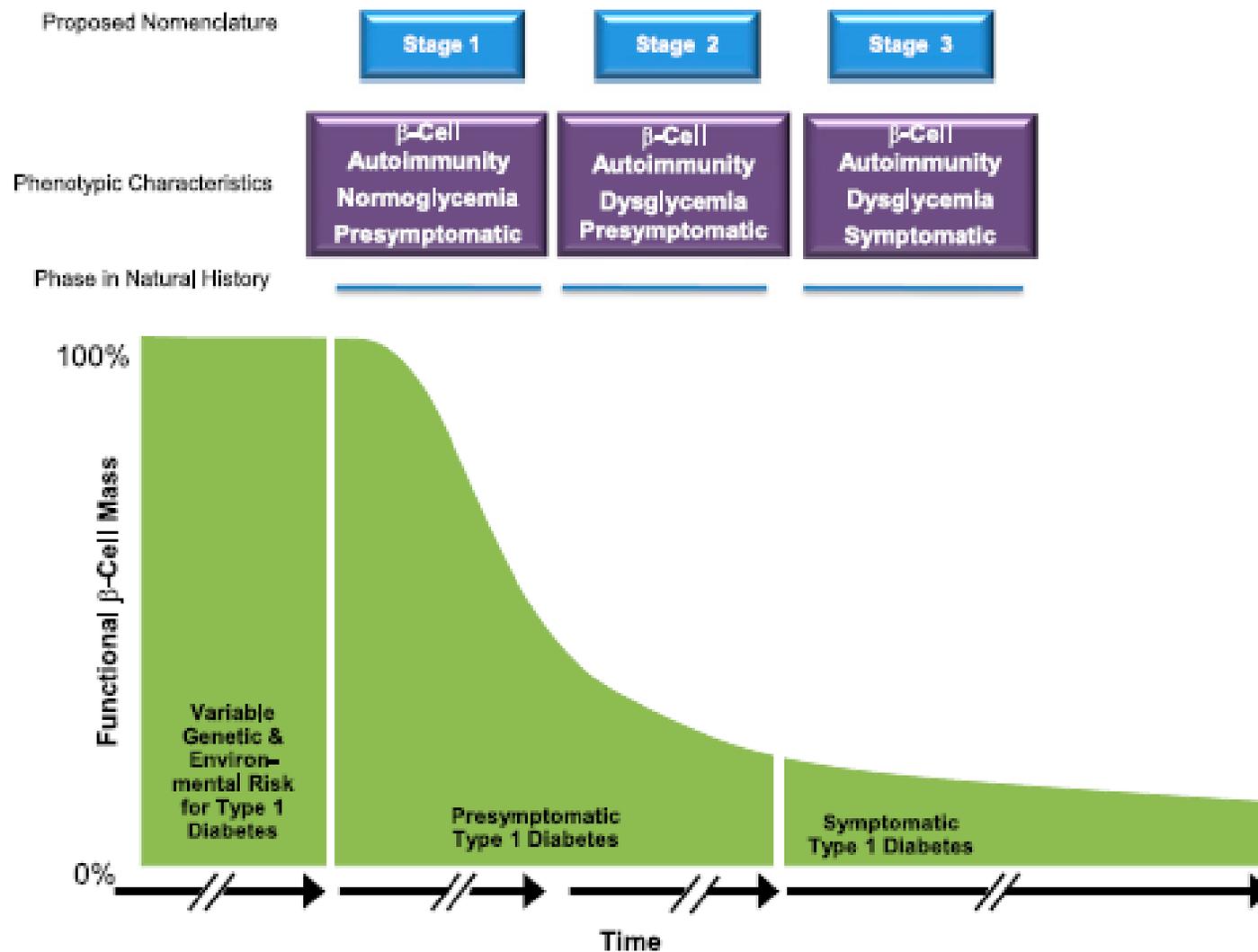


Figure 1—Early stages of type 1 diabetes.

## Clasificación en Estadios (Objetivos)

Proveer nueva  
Taxonomía

Estandarizada en DM1

## Desarrollar

Terapias clínicas

Prevención de enfermedad  
sintomática

## Colaborar

Diseño

Ensayos clínicos

Utilización de perfiles de riesgo, estratificación de sujetos y ensayos clínicos y end-point específicos de cada estadio.

**EDAD**

## INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Estudios de Cohorte con riesgo genético desde el Nacimiento

En la infancia hay diferentes estadios en la progresión de la enfermedad comparados con adultos

DAISY

Colorado

USA

DIPP

Finlandia

BabyDIAD

Alemania

TEDDY

EUROPA / USA/AUSTRALIA

DPT 1

USA

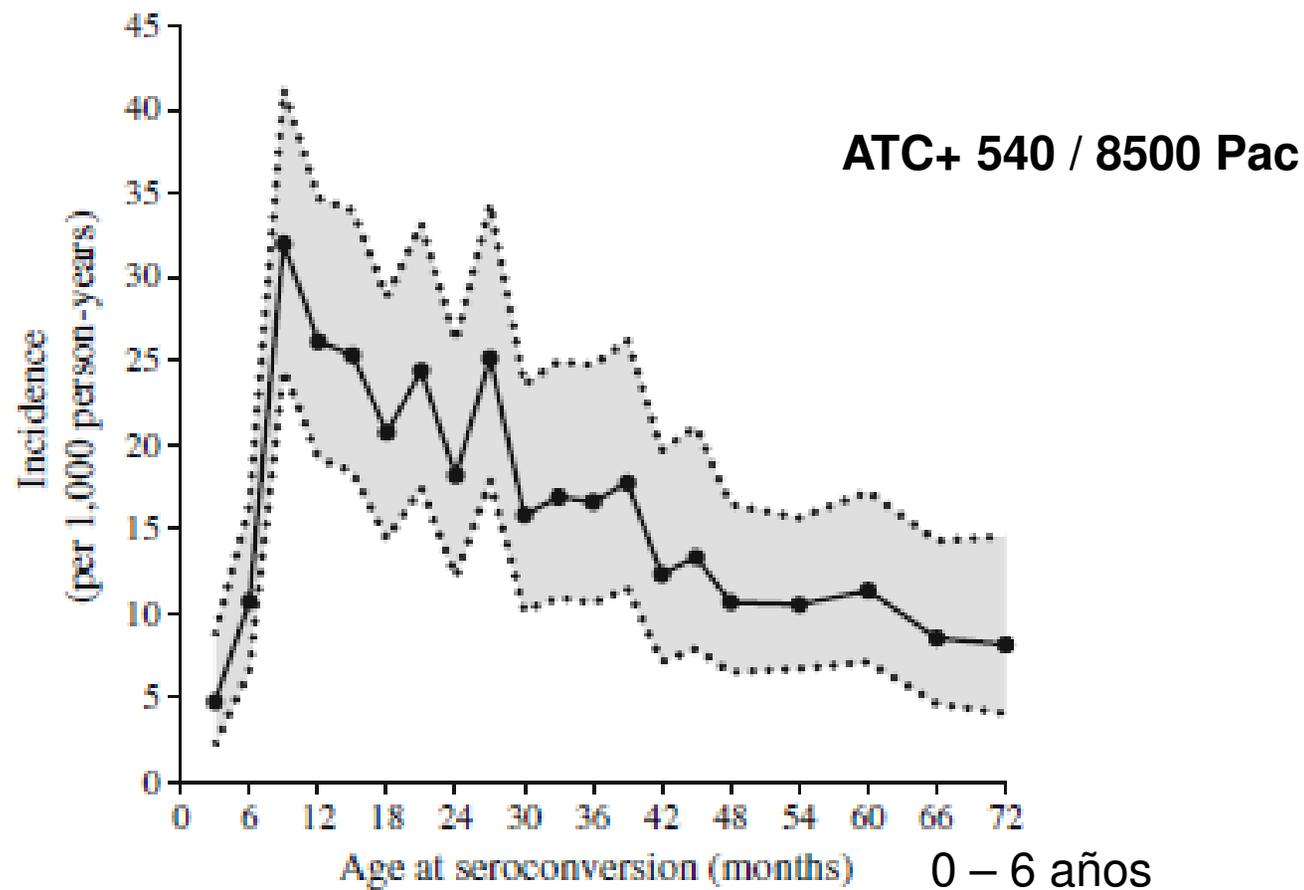
TRIALNET

USA /Finlandia/Suecia

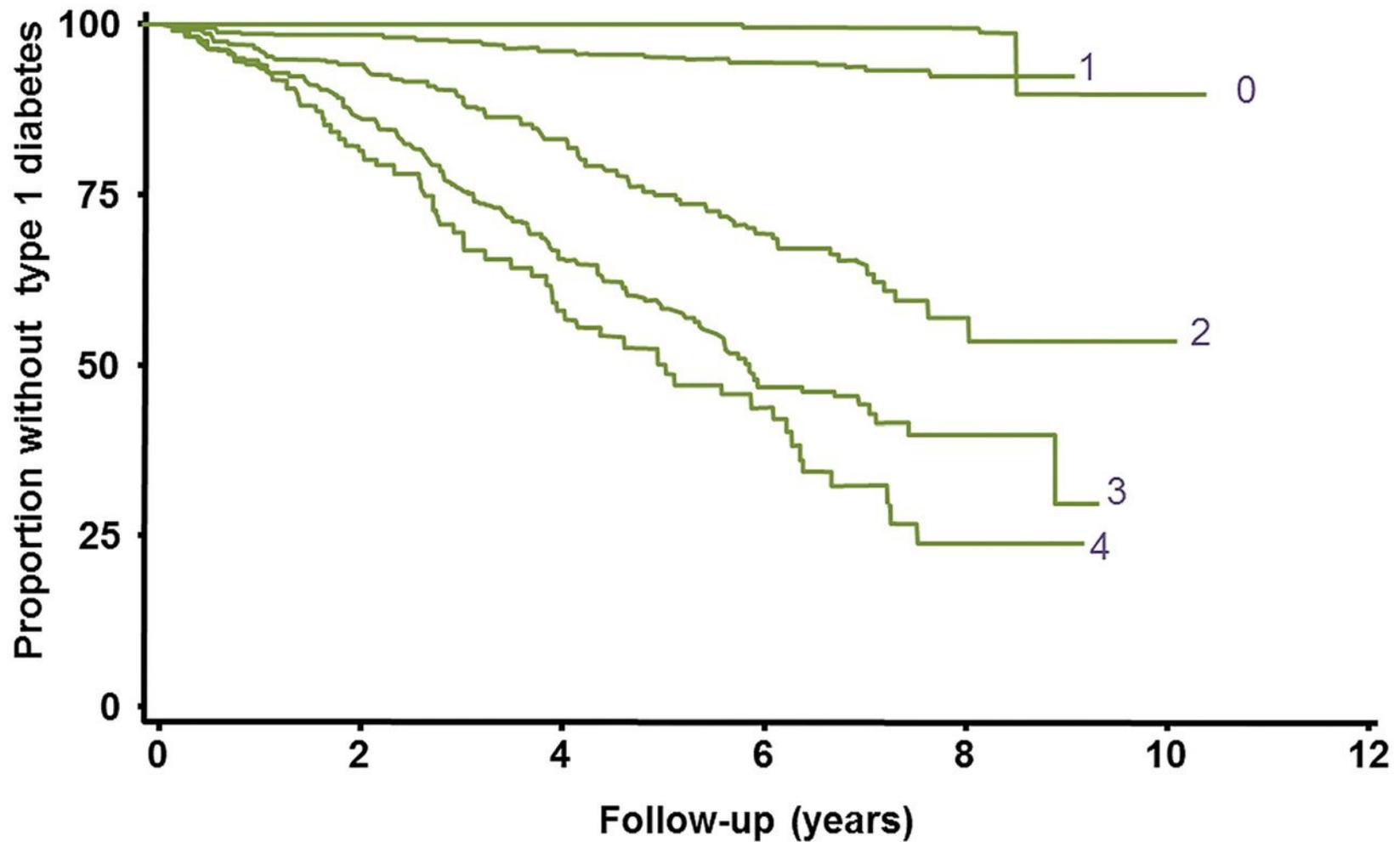
TRIGR

EUROPA

## The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study



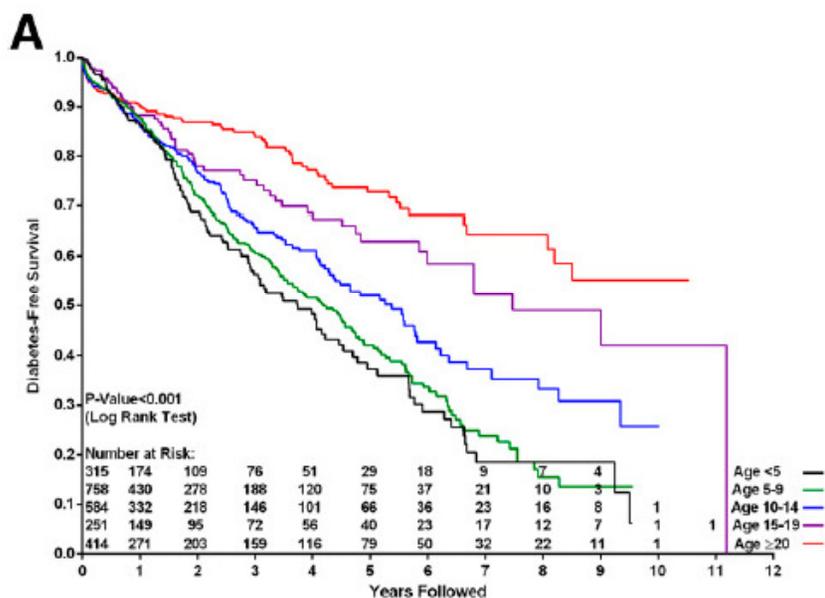
**Probability of progression in islet autoantibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes stratified for number of autoantibodies (8).**



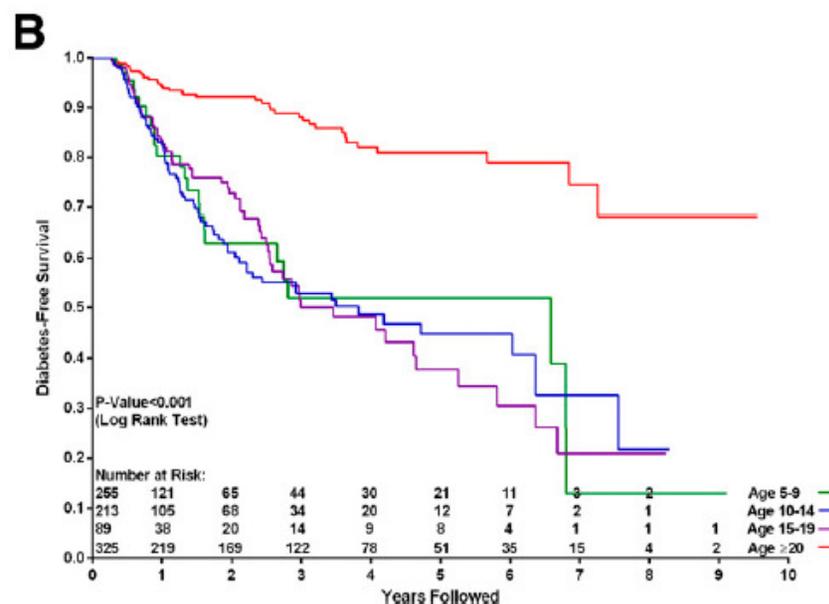
Richard A. Insel et al. *Dia Care* 2015;38:1964-1974

# IMPACTO DE LA EDAD EN EL RIESGO DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD

## TrialNet Study



***Familiares con 2 ATC+ progresión***

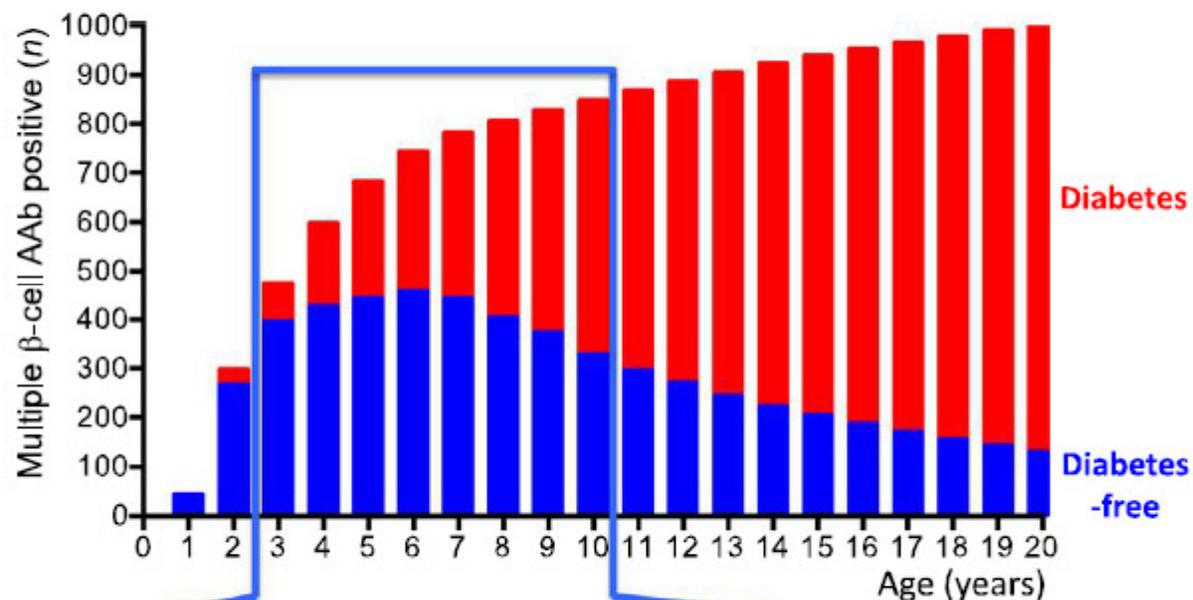


***Individuos con dos ATC + e Intolerancia a la glucosa***

- Los niños con múltiples anticuerpos tienen un 85% de riesgo de presentar Diabetes a los 15 años.
- Aquellos < de 3 años con Autoanticuerpos + tienen más rápida progresión comparado con niños de mayor edad.
- Estudio DIPP el 65% de los pacientes con debut de DM1 antes de la pubertad tenían Atc + ante de los 2 años de edad y el 95% antes de los 5 años.
- TrialNet y DPT-1 con anticuerpos + detectan un progresión anual en niños de 11% a la enfermedad manifiesta.
- El factor más relacionado con la progresión es la edad.
- Aquellos con Atc+ e ITG más de un 85% desarrolla la Diabetes a los 5 años.

## The Road to Type 1 Diabetes Prevention

**Facts:** Multiple  $\beta$ -cell AAb are diagnostic of early type 1 diabetes  
Most multiple  $\beta$ -cell AAb cases appear before age 5  
Progression rate to diabetes is 10% (older) to 15% (younger) per year



Age 3 to 10 years is an efficient window for multiple AAb diagnosis and prevention.

## Diferencias por EDAD en aquellos con DM1

### Perfil de Anticuerpos:

- **Los Niños presentan con más frecuencia ATC anti- insulina e IA2.**
  - **Adultos: más frecuencia anticuerpos Anti.GAD.**
- HLA:** aquellos alelos protectores DQB-0602 son más frecuentes en adultos.

**Rol de la secreción de  
insulina residual  
Péptido C  
EVIDENCIAS**

**DCCT** con tratamiento intensificado y secreción residual de péptido C estimada de 0,2nmol/l (0,6 ng/l) presentaron una reducción:  
Hipoglucemias del 62% y disminución del 79% en retinopatía.

*Este sería el umbral crítico de protección con secreción residual de Péptido C con complicaciones a largo plazo.*

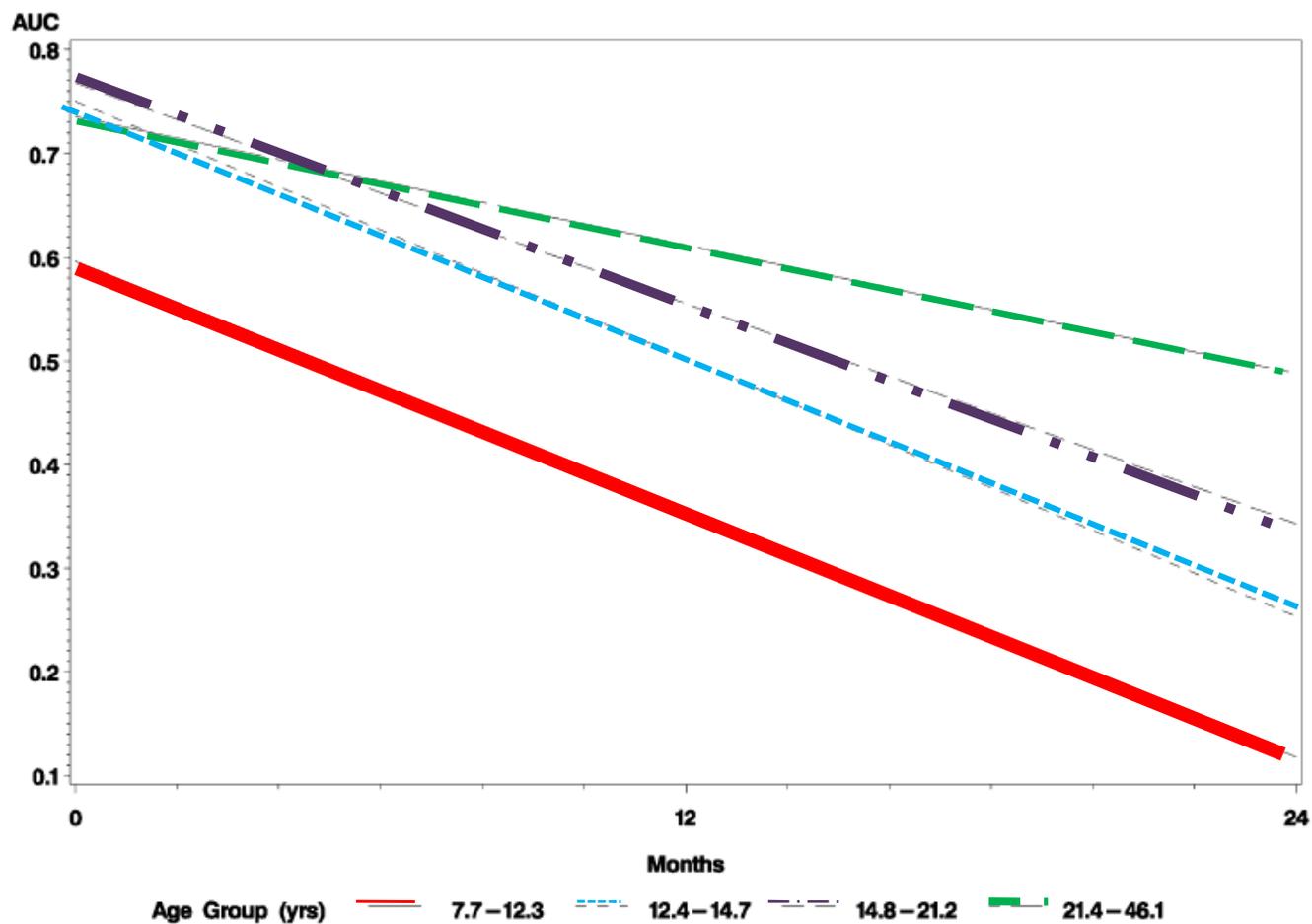
Estudio Joslin 50 Medalist comprueba mayor supervivencia a los 50 años de evolución en quienes tenían secreción mayor de péptido C

# **Impacto de la edad y secreción residual después del diagnóstico**

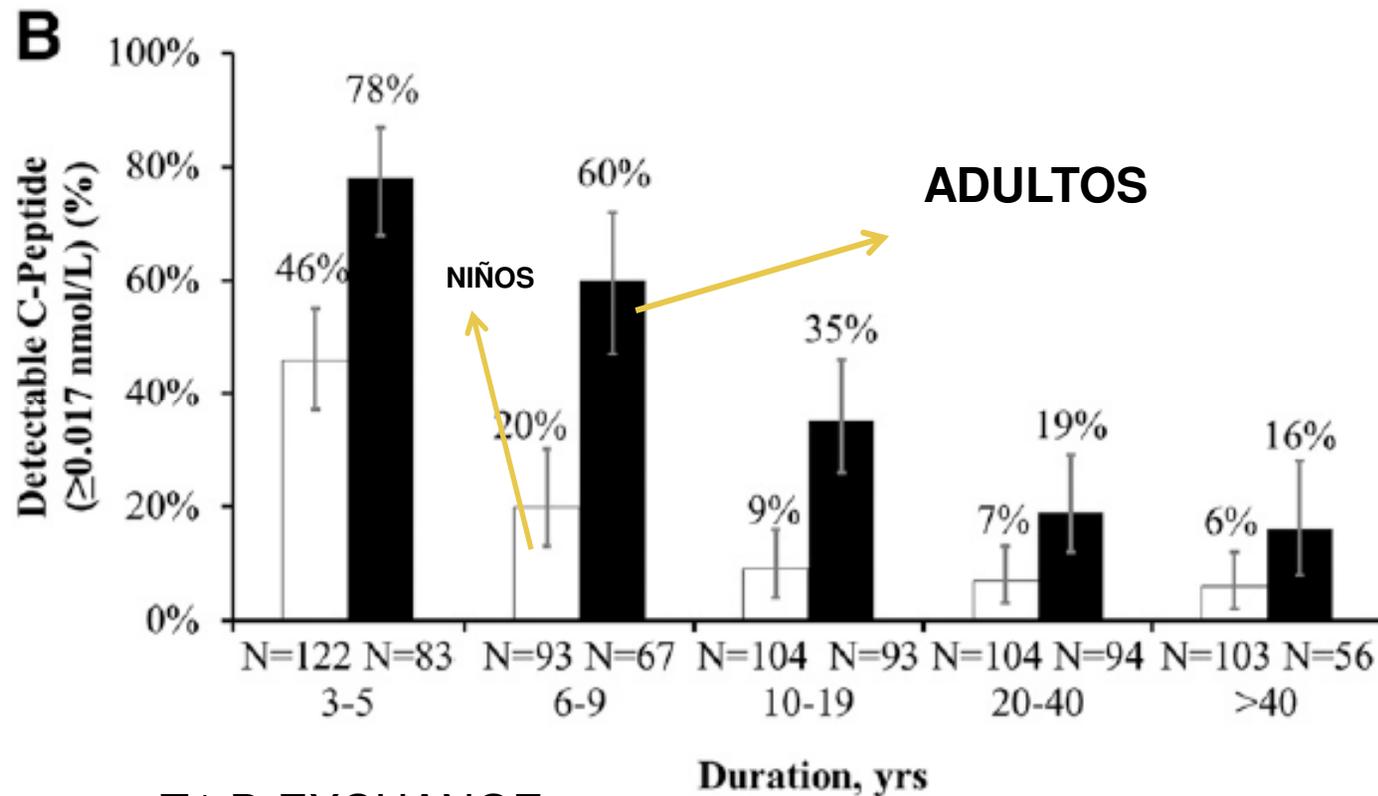
# Diferencias en la pérdida de Péptido C según Cuartilos de edad

DIABETES, VOL. 61, AUGUST 2012

C.J. GREENBAUM AND ASSOCIATES



# IMPACTO DE LA EDAD EN VALOR DE Péptido C después del Diagnóstico



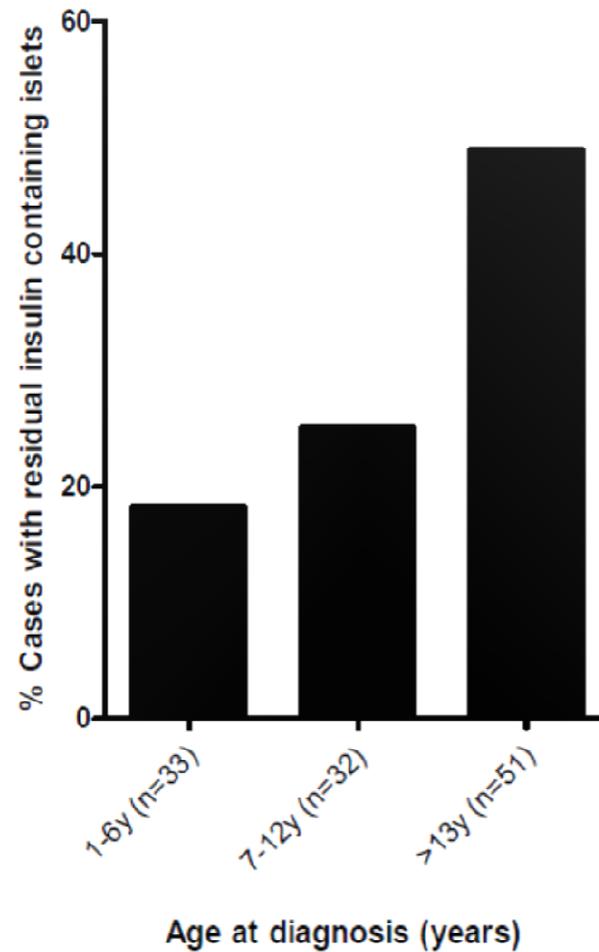
T1 D EXCHANGE  
Estudio de Insulina Residual

*Diabetes Care* 2015;38:1975–1985

# PROPORCIÓN DE ISLOTES CON INSULINA POR EDAD AL DIAGNÓSTICO

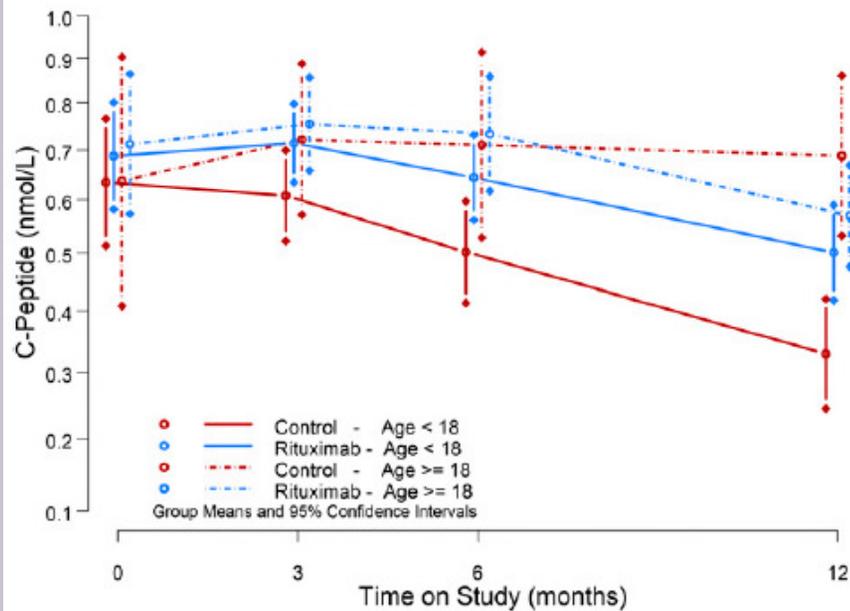
Estudios  
histopatológicos en  
116 pacientes  
fallecidos, análisis  
Según edad

*Leete P, Diabetes*

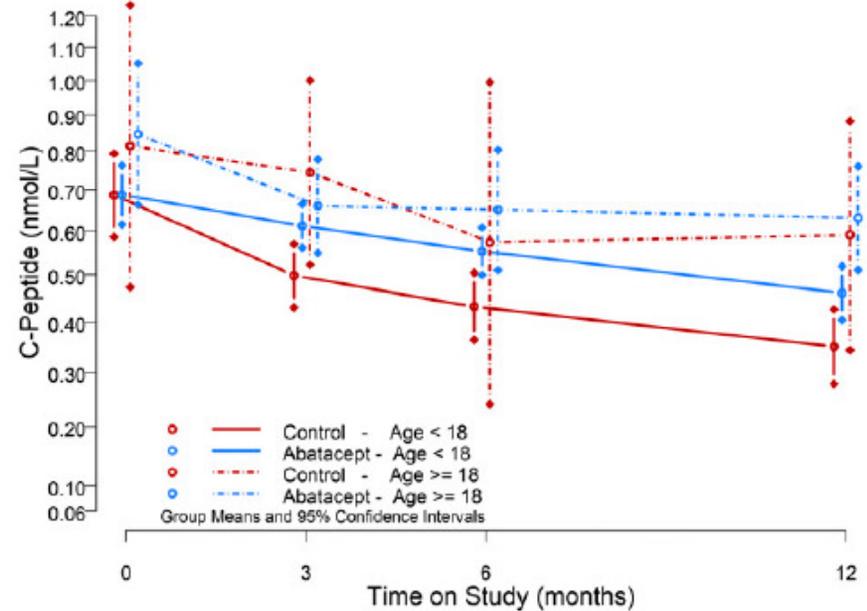


# IMPACTO DE LA EDAD EN LAS TERAPIAS PARA MODIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

**A** Rituximab Trial



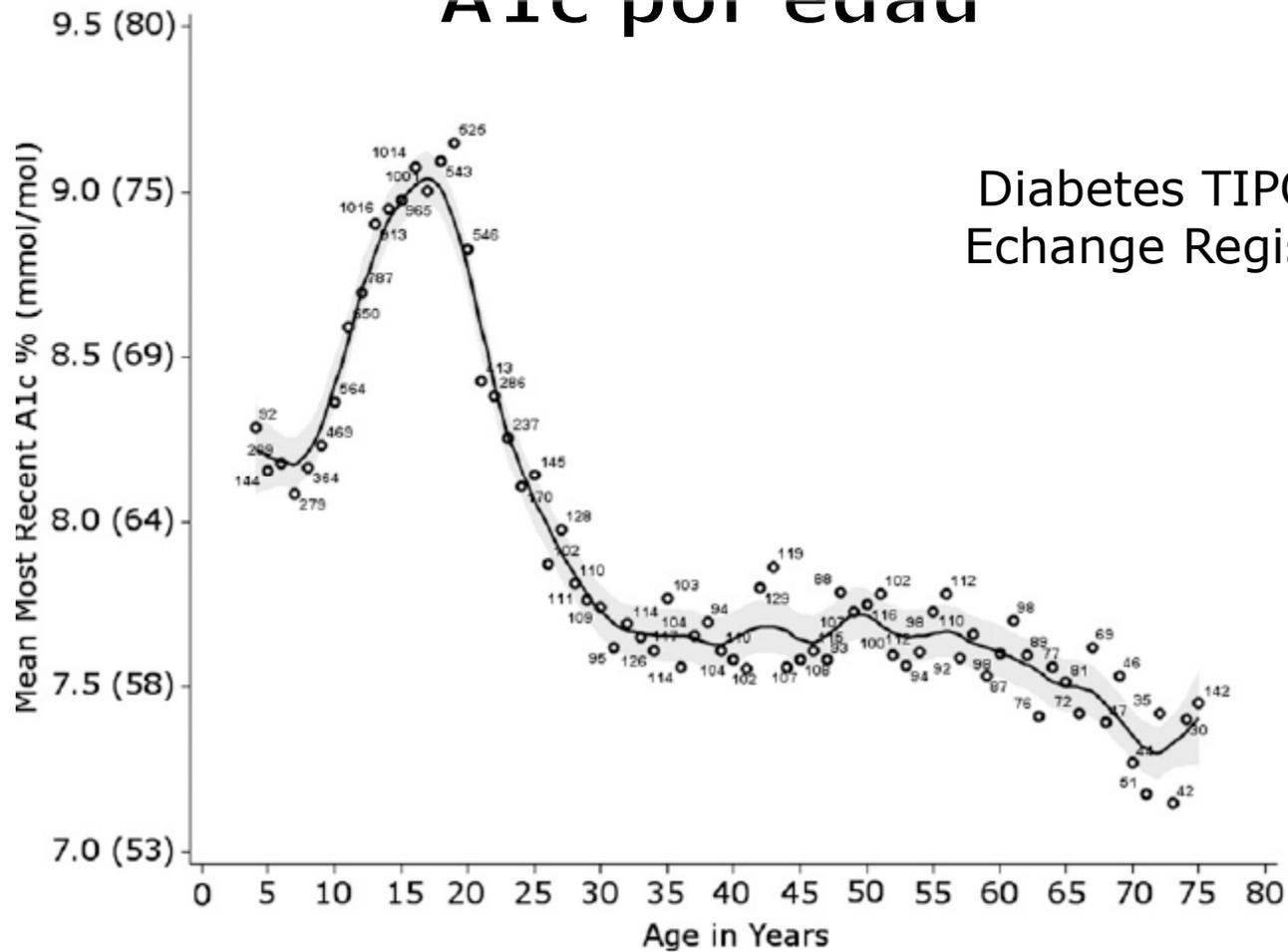
**B** Abatacept Trial



Diane K. Wherrett,<sup>1</sup>

Diabetes Care 2015;38:1975–1985

# Niveles medios de Hemoglobina A1c por edad



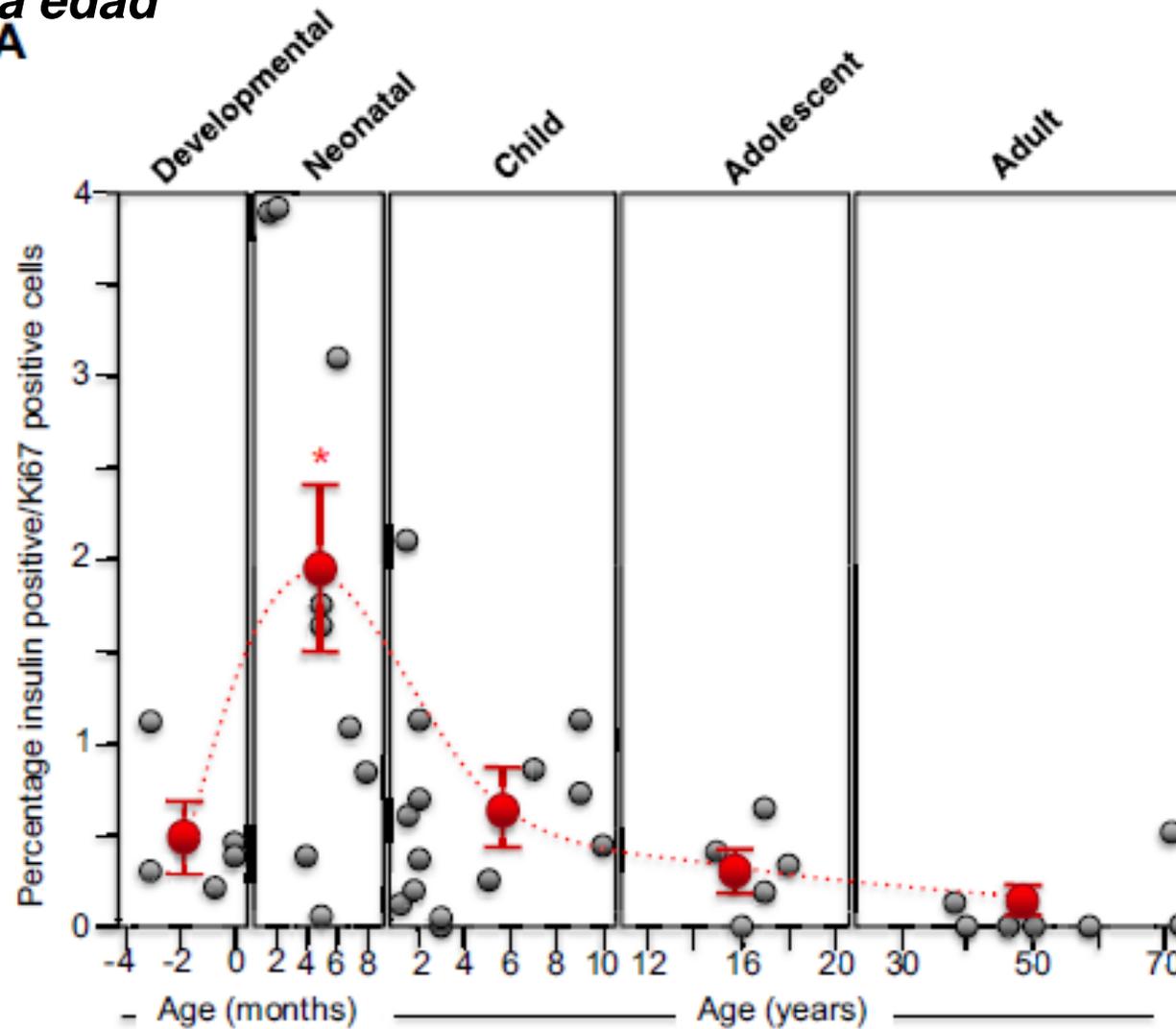
16.057 p

Diane K. Wherrett,<sup>1</sup>

Diabetes Care 2015;38:1975–1985

## La replicación de a célula $\beta$ cambia con la edad

A



## Conclusiones

- La evolución de la enfermedad es más rápida en niños que en adultos.
- La respuesta terapéutica es diferente comparada con adultos.
- El enrolamiento en ensayos clínicos es facilitado cuando se enrolan niños.
- La ciencia debería asegurarse modelos seguros que consideren la edad.
- Los biomarcadores de desarrollo y validación deben incluir la edad.
- Hay datos insuficientes sobre normalidad acerca de la masa celular beta y función inmune en niños.

➤ Las autoridades regulatorias deberían favorecer el desarrollo de terapéuticas en Diabetes Pediátrica diferente a la de los adultos.

➤ La medicina personalizada requiere la comprensión de cómo cambian con la edad y el tiempo, los factores de exposición externos, la inmunidad y masa celular beta.

**MUCHAS GRACIAS**