

EL EJERCICIO COMO ESTRATEGIA INMUNOMODULADORA EN DIABETES TIPO 1: RESULTADOS PRELIMINARES

Daniel A. Cook^{1*}, David Perna-Barrull¹, Roger Domenech-Garcia², Maria Corredera¹, Aina Valls³, Marta Murillo³, Marta Vives-Pi^{1,2}



¹ Servicio de Inmunología. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona

² Ahead Therapeutics SL, Barcelona

³ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona



INTRODUCCIÓN

La **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)** es una enfermedad autoinmune causada por la destrucción progresiva de las células β pancreáticas. Aunque los beneficios metabólicos del **ejercicio físico** son bien conocidos, su papel en la modulación de la autoinmunidad en DM1 está poco definido. En niños con autoanticuerpos positivos (estado 1 de DM1), la actividad física correlaciona con menor riesgo de progresión a DM1 clínica. El ejercicio moderado y regular favorece el **equilibrio inmunitario** e incrementa los linfocitos T y B reguladores, puede **modular la autoinmunidad y la tolerancia**, lo que podría influir en la progresión de la enfermedad y en su incidencia. Comprender esta relación puede aportar información relevante sobre los mecanismos implicados, su posible aplicación clínica y el potencial del ejercicio como estrategia para inducir fases de menor actividad inmune en las que futuras terapias inmunomoduladoras podrían ser más eficaces.

Nuestra **hipótesis** es que la actividad física disminuye la autoinmunidad en la DT1. Para probarlo, el **objetivo** es evaluar el impacto del ejercicio en el ataque autoinmunitario contra las células beta y la progresión de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ratones hembra de la cepa NOD (No Obeso Diabético) de 6 semanas se sometieron a **ejercicio moderado en cinta de correr** (20 minutos, dos veces por semana). Como control, se estableció un grupo sedentario. Se evaluó la tolerancia a la glucosa mediante test de tolerancia intraperitoneal (TTGIP), la incidencia de DM1 y subpoblaciones linfocitarias. Paralelamente, se encuestó a **pacientes pediátricos** con DM1 (n=35) para analizar la relación entre actividad física y variables metabólicas e inmunológicas de sangre periférica (citometría de flujo).



RESULTADOS



Figura 1. El ejercicio modifica el curso de la DM1 experimental. Incidencia acumulada de DM1 (%) en ratones NOD sometidos a ejercicio físico (línea azul, n=15) y grupo control sedentario (línea roja, n=15). El inicio de los síntomas de DM1 (diagnóstico) en los ratones activos se produjo 2.5 semanas más tarde que en los sedentarios (13 vs. 15.5 semanas de edad). A las 20 semanas de edad, los ratones activos presentaron una incidencia del 46% frente al 73% de los sedentarios. A semana 25, la incidencia tendió a igualarse entre grupos (activos 80% vs sedentarios 87%), sin diferencias significativas entre ambos grupos (análisis mediante curvas de Kaplan-Meier y prueba de log-rank [Mantel-Cox]).

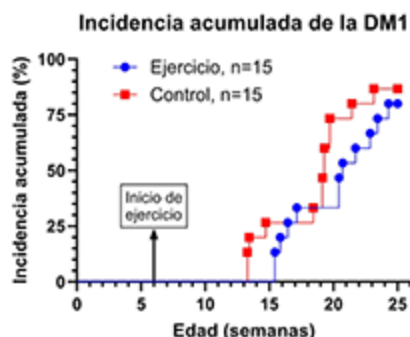


Figura 2. El ejercicio mejora la tolerancia a la glucosa en ratones NOD. A) Izquierda: Niveles de glucosa en sangre durante el test de tolerancia intraperitoneal (TTGIP) en ratones NOD sometidos a ejercicio físico (azul) y controles sedentarios (rojo) a las 12 semanas de edad. Derecha: Área bajo la curva (AUC) correspondiente. Se observaron diferencias significativas a los 120 min y una tendencia a los 210 min. B) Izquierda: Niveles de glucosa en sangre durante el TTGIP en ratones NOD sometidos a ejercicio físico (azul) y controles sedentarios (rojo) a las 20 semanas de edad. Derecha: AUC correspondiente. Se observó una tendencia a mejor tolerancia a la glucosa en ratones activos. Comparaciones entre grupos en cada punto temporal mediante la corrección de Sidák para comparaciones múltiples; análisis global de las curvas mediante modelo de efectos mixtos (REML), y AUC mediante la prueba t de Welch.

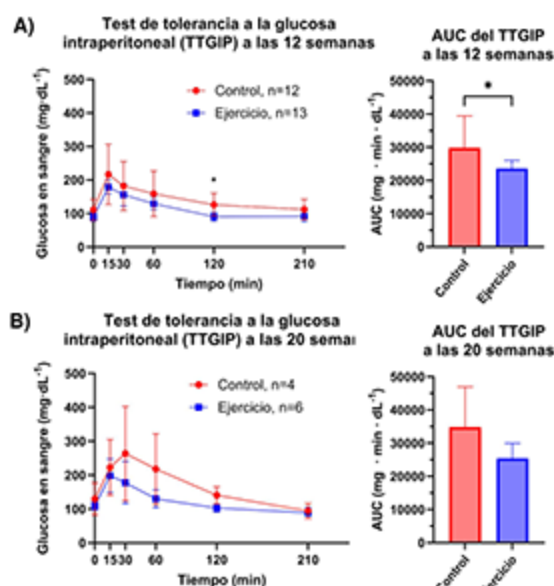
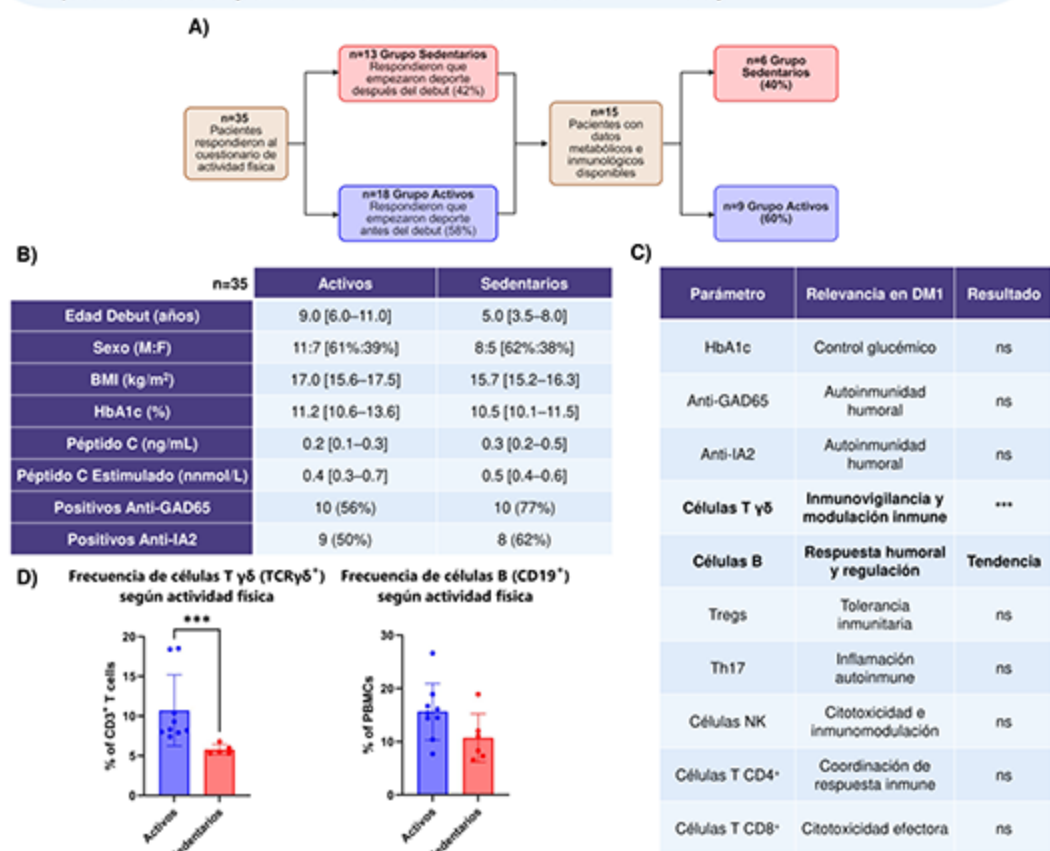


Figura 3. Resultados preliminares de las encuestas a pacientes pediátricos (entre 3 y 18 años) con DM1 comparando parámetros metabólicos e inmunológicos según la práctica de ejercicio previa al debut. La encuesta se basó en un cuestionario validado de actividad física para niños y adolescentes (Telama R, et al. Acta Paediatr Scand. 1985; 318: 169-180. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb10092.x). A) Diagrama de selección de cohorte. De los 35 pacientes pediátricos con DM1, 31 pudieron clasificarse según la práctica de ejercicio antes o después del debut: activos (n=18, 58%) y sedentarios (n=13, 42%). Cuatro pacientes no respondieron a esta pregunta y no se incluyeron. De 15 pacientes disponíamos de datos metabólicos e inmunológicos al diagnóstico (activos, n=9; sedentarios, n=6). B) Características clínicas y metabólicas al diagnóstico en la cohorte total de pacientes encuestados (n=35), clasificados según su nivel de actividad física en activos (n=18) y sedentarios (n=13). Los datos se expresan como mediana [RIQ] o n (%). No se observaron diferencias clínicas ni metabólicas claras entre grupos, aunque el grupo activos mostró una tendencia a menor positividad para autoanticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2 en comparación con el grupo sedentario. C) Resumen de 10 parámetros clínicos e inmunológicos relevantes en DM1, indicando su papel biológico y la existencia o no de diferencias entre grupos. Se resaltan en negrita las dos poblaciones con diferencia significativa o tendencia (células T $\gamma\delta$ y células B); el resto no mostró diferencias significativas. D) Representación gráfica de las dos subpoblaciones destacadas en C. Los pacientes activos mostraron una mayor frecuencia de células T $\gamma\delta$ (p=0.0010) y una tendencia a mayor frecuencia de células B (p=0.0925) respecto al grupo sedentario. Cada punto representa un paciente individual y las barras muestran la media. Test de Mann-Whitney.



CONCLUSIONES

Los factores del estilo de vida influyen de manera significativa en la regulación del sistema inmunológico y podrían modular la progresión de la autoinmunidad en la diabetes tipo 1. En este contexto, nuestros resultados preliminares, obtenidos en modelos murinos y mediante encuestas a pacientes, respaldan el papel del ejercicio como una herramienta complementaria con efecto inmunomodulador, capaz de mejorar parámetros metabólicos e influir en los mecanismos inmunológicos implicados en la enfermedad. Asimismo, estudios en curso de nuestro grupo están evaluando su impacto sobre la autoinmunidad frente a las células beta.

*Correspondencia: dcCook@igtp.cat

Financiación: 1.ª Beca AREDI-FSED para Investigación Básica en Diabetes Tipo 1. Grupo de Investigación Consolidado 2021 SGR 00002, AGAUR, Generalitat de Catalunya.