

¿Estamos en una nueva era en el tratamiento de la diabetes de tipo 1?

Are we in a new era in the treatment of type 1 diabetes?

Luis Castaño González

Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Hospital Universitario Cruces. IIS Bio-Bizkaia. CIBERDEM. CIBERER. Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

A principios del siglo xx, investigadores en Estados Unidos y Europa estudiaron los efectos de extractos pancreáticos en perros pancreatomizados y en pacientes con diabetes, que culminaron con el descubrimiento de la insulina en el verano de 1921. Este hecho supuso, sin duda, el mayor hito en la historia de la diabetes y permitió cambiar de forma significativa las expectativas de vida de las personas afectas de diabetes de tipo 1, enfermedad ya conocida desde el papiro de Ebers (1500 a. C.), y que propició la obtención del premio Nobel para algunos de los investigadores⁽¹⁾. Un siglo más tarde, en octubre de 2022, la Food and Drug Administration de Estados Unidos autorizó la utilización del primer fármaco diferente a la insulina, un inmunomodulador de tipo anti-CD3, para tratar 'fases tempranas de diabetes de tipo 1'⁽²⁾, lo que quizás entraña el comienzo de otra nueva era en el tratamiento de la enfermedad.

El tratamiento sustitutivo con insulina, en sus diferentes tipos (insulina animal, humana, análogos, etc.), ha supuesto un gran avance a lo largo de los años en el control de la diabetes de tipo 1. No obstante, la vida de las personas con la enfermedad sigue parcialmente limitada, fundamentalmente por la aparición de complicaciones agudas y crónicas. Por este motivo, desde hace más de tres décadas se han hecho muchos esfuerzos para buscar otras estrategias terapéuticas orientadas a un tratamiento más etiológico de ella.

Ese planteamiento coincide en los años setenta del siglo pasado, con el descubrimiento por Franco Bottazzo de los autoanticuerpos antiisletos (ICAs, del inglés *Islet cell antibodies*) en pacientes con diabetes de tipo 1, lo que permitió plantear la hipótesis de un origen autoinmune como causa de la destrucción de las células beta del páncreas responsables de la enfermedad^(3,4). Esta hipótesis fue apoyada por la demostración de una asociación de diferentes variantes genéticas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA en el ser humano), concretamente los genes *HLA A, B, DR y DQ*, con el desarrollo de la diabetes de tipo 1⁽⁵⁾, y por la detección, en estos pacientes, de otros autoanticuerpos que reconocen antígenos específicos de las células beta del páncreas (insulina, GAD, IA2 y ZnT8)⁽⁶⁻¹⁰⁾. Siguiendo esta idea, la confirmación de un origen autoinmune de la diabetes de tipo 1 se refuerza en los años ochenta, al demostrar que la utilización de ciclosporina, un inmunosupresor no específico, en niños y en adultos con diabetes, era capaz de evitar o detener la destrucción de las células beta pancreáticas característica de la enfermedad^(11,12).

Paralelamente, a partir de los estudios de autoanticuerpos en familiares de primer grado de pacientes con diabetes, iniciados por George Eisenbarth, se fue definiendo lo que hoy conocemos como 'historia natural de la diabetes de tipo 1'⁽⁶⁻¹⁰⁾. Siguiendo la nomenclatura actual, sabemos que, previamente al inicio clínico (estadio 3), existe una fase, más o menos larga, de agresión inmune, de carácter asintomático y silente, lo que clásicamente se conocía como 'prediabetes de tipo 1', y que hoy en día se denomina 'fase temprana' de la enfermedad. Esta fase temprana se clasifica en estadio 1, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos y glucemias normales, y estadio 2, cuando se asocian disglucemias ocasionales, pero sin síntomas clínicos^(10,13,14).

Correspondencia:

Luis Castaño González
Grupo de Investigación en Endocrinología y Diabetes,
Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia,
48904, España
E-mail: Lcastano@osakidetza.eus
E-mail: Luisantonio.castano@ehu.eus

Hoy en día, sabemos que la diabetes de tipo 1 es una enfermedad compleja, con una base genética poligénica, sobre la que posiblemente interactúan factores ambientales que activan la respuesta autoinmune contra los islotes de Langerhans del páncreas y que evoluciona a la destrucción de las células productoras de insulina.

Los factores genéticos que dan riesgo o protección a la enfermedad son bastante conocidos, y variantes en más de 50 genes polimórficos se han asociado con la enfermedad; de ellos, algunos polimorfismos en la región HLA son los que suponen más del 50% de ese riesgo. Así, la presencia de HLA *DR3-DQ2* y/o HLA *DR4-DQ8* tiene riesgo y, por el contrario, HLA *DR2-DQ6* protege de ella^(5,15,16). Por el contrario, los factores ambientales implicados en la activación de la respuesta inmune son menos claros y, aunque se han propuesto hipótesis causales relacionadas con el efecto de diferentes agentes infecciosos, de la higiene, del tipo de lactancia o de los niveles de vitamina D, etc., ninguna de ellas ha sido totalmente demostrada⁽¹⁷⁾. Este desconocimiento conlleva que la mayoría de los ensayos de prevención primaria, realizados en personas con riesgo genético antes de la activación de la respuesta inmune y basados en evitar la influencia de diferentes factores ambientales, hayan fracasado^(18,19).

Más alentadora, sin embargo, ha sido la intervención terapéutica con diferentes agentes inmunomoduladores en la diabetes de tipo 1, tanto en 'fases tempranas' una vez activada la respuesta inmune (prevención secundaria), como en el inicio clínico (prevención terciaria). En este sentido, a lo largo de las últimas tres décadas ha habido una carrera para realizar ensayos clínicos con la intención de frenar la destrucción de los islotes mediante la administración de diferentes tipos de fármacos (agentes peptídicos, inmunosupresores, etc.). Aunque algunos ensayos clínicos han fracasado, otros muestran resultados prometedores al conseguir, al menos parcialmente, retrasar el inicio de la diabetes o mantener la reserva pancreática de insulina en el caso de una diabetes clínica ya iniciada. Así, la administración de la proteína GAD, de forma subcutánea o intraganglionar, ha demostrado mantener una reserva pancreática durante un período más largo después del inicio, con el consiguiente mejor control glucémico en adolescentes y adultos jóvenes⁽²⁰⁾. De forma similar, el uso de diferentes anticuerpos monoclonales (anti-CD2, anti-CD3, anti-CD20, etc.) u otros agentes inmunosupresores ha conseguido, al menos de forma transitoria, mantener la reserva de las células beta, disminuir las necesidades de insulina e incluso mejorar la hemoglobina glucosilada^(2,18-23).

Los resultados más relevantes están siendo los obtenidos con la administración de un anticuerpo mo-

noclonal anti-CD3 (teplizumab) en pacientes menores de 18 años con diabetes de tipo 1 en fase temprana (estadio 2)⁽²⁾, al conseguir retrasar de forma significativa el inicio clínico de la enfermedad. Este hecho ha sido clave para que la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos haya autorizado hace un año su uso en esta fase de la enfermedad. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) está valorando los resultados. Más recientemente, el tratamiento con este anti-CD3 en pacientes menores de 18 años con una diabetes de tipo 1 clínica de comienzo reciente (estadio 3) consigue un mantenimiento de la reserva pancreática de insulina frente al grupo placebo, después de un seguimiento superior a los 18 meses⁽²¹⁾.

Por tanto, se puede considerar que nos encontramos en una nueva era y que el tratamiento etiológico de la diabetes de tipo 1 comienza a mostrar resultados esperanzadores. A pesar de que parece que vamos en la buena dirección, existen aspectos que debemos definir mejor. Un ejemplo es la variación en la respuesta farmacológica que existe de unos pacientes a otros; necesitamos entender qué personas son más susceptibles a una determinada respuesta. Por otro lado, la mayor parte de los estudios para detectar fases tempranas de la diabetes se ha centrado en familiares de primer grado de pacientes con diabetes, y esto supone sólo el 10% de las personas que comienzan con la enfermedad (el 90% de las personas que desarrollan diabetes de tipo 1 no tiene previamente familiares con la enfermedad).

Al mismo tiempo, mientras no conozcamos los factores ambientales que activan la respuesta inmune y los podamos evitar, debemos aspirar a prevenir el desarrollo de una diabetes de tipo 1 clínica mediante de detección de las 'fases tempranas' de la enfermedad. Para ser eficaces deberíamos ampliar la búsqueda de las personas con respuesta inmune activa con el cribado en la población general⁽²³⁻²⁷⁾. Este planteamiento lo ha hecho Italia, cuyo parlamento recientemente ha autorizado el cribado de diabetes de tipo 1 (asociado al cribado de enfermedad celíaca) en toda la población infantil, que se iniciará a partir de este año 2024. Otros países europeos, o algunas de sus regiones, como Alemania, Chequia, Dinamarca, Eslovenia, Israel, Suecia, etc., están planificando este tipo de acciones.

Caminando en esta dirección, otro aspecto importante es la estrategia de cribado poblacional, es decir, definir los mejores marcadores para seleccionar las personas en riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1 y que puedan beneficiarse de las nuevas terapias. Es importante disponer de marcadores fiables, suficientemente sensibles y específicos que justifiquen un cribado orientado a la población ge-

neral. Por un lado, conocemos las características genéticas de riesgo/protección (algunos subtipos de HLA), que nos podrían permitir seleccionar población en riesgo. Por otro lado, disponemos de marcadores de la respuesta inmune (autoanticuerpos) que se detectan años antes del debut clínico y que nos orientan a que la destrucción de las células beta está iniciada. Cualquiera de estos marcadores (genéticos o inmunes) o su combinación podrán ser útiles en un futuro para detectar la población susceptible de intervenir.

Por último, pero también importante, en lo relativo a las estrategias terapéuticas, hemos comentado que los resultados obtenidos a partir de ensayos clínicos con fármacos individuales son esperanzadores, pero, quizás, como ocurre en otras áreas de la medicina, como la oncología, combinaciones de fármacos nos permitirán tener resultados más eficaces y perdurables en el tiempo.

Todo ello, asociado a los avances de la tecnología aplicada a la diabetes y de la terapia celular, nos permite tener una visión optimista, aunque contenida, del control de la enfermedad y nos anima a seguir en esta dirección.

Referencias bibliográficas

1. De Leiva A, Brugués E, De Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: Continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 449-56.
2. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 603-13.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279-83.
4. Bottazzo GF. Banting Lecture. On the honey disease a dialogue with Socrates. *Diabetes* 1993; 42: 778-800.
5. Robertson CC, Rich S. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50: 7-16.
6. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314: 1360-8.
7. 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: 2473-9.
8. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-9.
9. Michels AW, Redondo MJ, Atkinson MA. The pathogenesis, natural history, and treatment of type 1 diabetes: time (thankfully) does not stand still. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 90-2.
10. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, Jolink M, Stock J, Haupt F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia*. 2022; 65:2121-2131.
11. Bougneres PF, Carel JC, Castano L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, et al. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *N Engl J Med* 1988; 318: 663-70.
12. Stiller CR, Dupre J, Wolfe BM, Jenner MR, Keown PA, Laupacis A, et al. Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 1984; 223: 1362-7.
13. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-74.
14. Besser RE, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler AG, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2022; 23: 1175-87.
15. Luckett AM, Weedon MN, Hawkes G, Leslie RD, Oram RA, Grant SFA. Utility of genetic risk scores in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 1589-600.
16. Winkler C, Krumsiek J, Buettner F, Angermüller C, Giannopoulou EZ, Theis FJ, et al. Feature ranking of type 1 diabetes susceptibility genes improves prediction of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57: 2521-9.
17. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1150: 1-13.
18. Greenbaum C, VanBuecken D, Lord S. Disease-modifying therapies in type 1 diabetes: a look into the future of diabetes practice. *Drugs* 2019; 79: 43-61.

19. Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscu S, et al. Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: a systematic review. *Commun Med (Lond)* 2023; 3: 130.
20. Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T, Nattero Chavez L, Lundberg E, Rica I, et al. Intralymphatic glutamic acid decarboxylase with vitamin D supplementation in recent-onset type 1 diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIb trial. *Diabetes Care* 2021; 44: 1604-12.
21. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2151-61.
22. Forlenza GP, McVean J, Beck R, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 990-9.
23. Atkinson M. Time for changes in type 1 diabetes intervention trial designs. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 789-91.
24. Simmons KM, Sims EK. Screening and prevention of type 1 diabetes: where are we? *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 3067-79.
25. Besser REJ, Ng SM, Gregory JW, Dayan CM, Randell T, Barrett T, et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child* 2022; 107:790-5.
26. Sims EK, Besser RE, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for type 1 diabetes in general population: a status report and perspective. *Diabetes* 2022; 71: 610-23.
27. Ziegler AZ, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a public health screening of children for Islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020; 323: 339-51.