Rev Esp Endocrinol Pediatr 2025; Volumen 16 (Suppl 2)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2025.May.979

Inmunoterapia y preservación de las células beta del páncreas en la diabetes de tipo 1

Inmunotherapy to preserve pancreatic beta cells in type 1 diabetes

Roque Cardona Hernández

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción

La diabetes de tipo 1 es una enfermedad crónica autoinmunitaria caracterizada por la destrucción selectiva de las células beta del páncreas, responsables de la producción de insulina. Esta destrucción está mediada por el sistema inmunológico, específicamente por linfocitos T autorreactivos que atacan las células beta debido a un defecto en la regulación de la tolerancia inmunológica[1]. Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la susceptibilidad a la diabetes de tipo 1, con genes específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en el cromosoma 6 que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad[2-4], aunque también está descrito el efecto de genes no del complejo mayor de histocompatibilidad[5]. Además, factores ambientales –como infecciones virales y otros determinantes biológicos– pueden desencadenar la respuesta autoinmunitaria en individuos genéticamente predispuestos[6,7]. La combinación de estos factores culmina en la destrucción de las células beta y, progresivamente, en una deficiencia absoluta de insulina, lo que requiere un manejo continuo con insulina exógena para mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de un rango saludable. En la actualidad, distintos estudios basados en registro han puesto de manifiesto que, aunque en los últimos años, con la irrupción de la tecnología aplicada a la diabetes, la consecución de objetivos de manejo de la diabetes ha mejorado drásticamente, la normalización absoluta de las cifras de glucosa dista mucho de ser real[8,9].

Se han investigado diversas estrategias de inmunoterapia para prevenir o retrasar este deterioro celular. Estas intervenciones buscan modular la respuesta inmunitaria para preservar la función de las células beta y, en última instancia, prevenir la progresión de la enfermedad. Entre las estrategias más estudiadas se encuentran las terapias basadas en insulina, anticuerpos monoclonales y otros agentes inmunomoduladores.

Estadios preclínicos de la diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 se caracteriza por cuatro estadios basados en el estado de los anticuerpos y las características clínicas[10]. El estadio 1 incluye múltiples autoanticuerpos de islotes confirmados al menos en dos muestras. Los individuos en el estadio 1 presentan valores de glucosa normales y son asintomáticos. El estadio 2 incluye múltiples autoanticuerpos de islotes confirmados al menos en dos muestras con glucosa en ayunas elevada (100-125 mg/dL) o tolerancia a la glucosa alterada (140-199 mg/dL) tras una prueba de tolerancia oral a la glucosa y/o hemoglobina glicada del 5,7-6,5%. El estadio 3 incluye hiperglucemia, cumpliendo con los criterios glucémicos y clínicos de diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes. Las personas en estadio 3 pueden ser asintomáticas (estadio 3a) o sintomáticas (estadio 3b). El estadio 4 se caracteriza por ser una diabetes de larga evolución y dependencia absoluta de insulina.

Los estadios de la diabetes de tipo 1 informan sobre su progresión. Las personas con un solo autoanticuerpo de islotes no tienen diabetes de tipo 1, pero se consideran en riesgo, ya que tienen aproximadamente un 15% de riesgo de desarrollar diabetes de tipo 1, estadio 3, en un período de 15 años[11]. En contraste, de las personas en estadio 1, el 44% progresará a estadio 3 en cinco años y el 80-90% progresará en los siguientes 15 años. A su vez, de las personas en estadio 2, el 75% progresará a estadio 3 en cinco años y casi el 100% durante su vida[11-13].

Intervenciones en estadio 1 y 2

Para prevenir la progresión de la diabetes de tipo 1 desde los estadios 1 y 2 hasta el estadio 3 se han investigado diversas intervenciones. El uso de teplizumab, un anticuerpo anti-CD3, ha demostrado mejorar y estabilizar la función de las células beta en individuos con alto riesgo y positivos para anticuerpos[14,15]. El fármaco está aprobado actualmente por la Food and Drug Administration para la prevención de la progresión de diabetes de tipo 1 desde estadio 2 a estadio 3 en personas mayores de 8 años, y en el momento actual es el único fármaco aprobado para la prevención de la progresión de estadio 2 a estadio 3 de diabetes de tipo 1. La inmunoterapia con insulina también ha mostrado ser prometedora en la prevención de la diabetes de tipo 1 en individuos con autoanticuerpos[16]. Además, la terapia específica con autoantígenos, como la decarboxilasa del glutamato formulada con aluminio[17], se ha evaluado en términos de seguridad y eficacia en niños con múltiples autoanticuerpos de islotes. Otros enfoques incluyen el uso de hidroxicloroquina[18] y abatacept[19] para prevenir la tolerancia anormal a la glucosa y la progresión a estadio 3 en individuos en riesgo. La depleción de linfocitos B con rituximab[20] también ha mostrado resultados positivos en la preservación de la función de las células beta.

Intervenciones en estadio 3

En el estadio 3, en el que los pacientes ya han sido diagnosticados con diabetes de tipo 1 clínica, las intervenciones se centran en preservar la función residual de las células beta. El teplizumab se ha evaluado en varios ensayos clínicos, demostrando su capacidad para preservar la secreción de C-péptido en pacientes con diabetes de reciente inicio[21]. Otros agentes inmunomoduladores, como el abatacept y el rituximab, también se han investigado. El abatacept ha mostrado retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con diabetes de reciente inicio[22,23], mientras que el rituximab ha demostrado preservar la función de las células beta en estudios a largo plazo[20,24]. Además, se han explorado terapias basadas en la administración de antígenos específicos, como la vacuna de ácido glutámico decarboxilasa (GAD), que ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos[25,26].

Conclusiones

Durante más de un siglo, el tratamiento de la diabetes de tipo 1 se ha enfocado en la sustitución de la insulina que ha dejado de producir la célula beta. Con la aprobación del teplizumab por la Food and Drug Administration en noviembre de 2022 se inaugura un nuevo paradigma para su tratamiento, basado en un enfoque etiológico y preventivo, destinado a evitar que se desarrolle la enfermedad clínica o a mantener la reserva pancreática una vez que se ha desarrollado. Es esperable que a lo largo de los próximos años aparezcan nuevos fármacos destinados a evitar la progresión a estadio clínico de la diabetes o preservar la reserva pancreática. Estas estrategias preventivas requerirán necesariamente el desarrollo de programas de salud pública para cribar a los individuos en riesgo, para que así puedan beneficiarse del uso de las terapias modificadoras del curso de la enfermedad.

Bibliografía

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018 16;391(10138):2449-2462.

2. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EAM, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4037-43.

3. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes HLA-DR and HLA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. Diabetes 2013; 62: 2135-40.

4. Robertson CC, Inshaw JRJ, Onengut-Gumuscu S, Chen WM, Santa Cruz DF, Yang H, et al. Fine-mapping, transancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. Nat Genet 2021; 53: 962-71.

5. Laine AP, Valta M, Toppari J, Knip M, Veijola R, Ilonen J, et al. Non-HLA gene polymorphisms in the pathogenesis of type 1 diabetes: phase and endotype specific effects. Front Immunol 2022; 13: 909020.

6. Penno MA, Couper JJ, Craig ME, Colman PG, Rawlinson WD, Cotterill AM, et al. Environmental determinants of islet autoimmunity (ENDIA): a pregnancy to early life cohort study in children at-risk of type 1 diabetes. BMC Pediatr 2013; 13: 124.

7. Kim KW, Allen DW, Briese T, Couper JJ, Barry SC, Colman PG, et al. Higher frequency of vertebrate-infecting viruses in the gut of infants born to mothers with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2020; 21: 271-9.

8. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N, et al. Glycemic outcome associated with insulin pump and glucose sensor use in children and adolescents with type 1 diabetes. Data from the International Pediatric Registry SWEET. Diabetes Care 2021; 44: 1176-84.

9. Zimmermann AT, Lanzinger S, Kummernes SJ, Lund-Blix NA, Holl RW, Fröhlich-Reiterer E, et al. Treatment regimens and glycaemic outcomes in more than 100 000 children with type 1 diabetes (2013-22): a longitudinal analysis of data from pae-

diatric diabetes registries. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025; 13: 47-56.

10. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, Casteels K, Couper JJ, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. Horm Res Paediatr 2024; 97: 529-545.

11. 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.

12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia 2015; 58: 980-7.

13. Anand V, Li Y, Liu B, Ghalwash M, Koski E, Ng K, et al. Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes: joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden and the U.S. Diabetes Care 2021; 44: 2269-76.

14. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med 2021; 13: eabc8980.

15. 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.

16. Vandemeulebroucke E, Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw IH, et al. Insulin treatment in IA-2A-positive relatives of type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2009; 35: 319-27.

17. Elding Larsson H, Lundgren M, Neider M, Bundy BN, Stier K, Lim N, et al. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: a randomized clinical trial. Pediatr Diabetes 2018; 19: 410-9.

18. Hydroxychloroquine for prevention of abnormal glucose tolerance and diabetes in individuals at-risk for type 1 diabetes mellitus (T1D). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03428945. URL: https: //www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record /NCT03428945. 2018. Accessed February 4, 2025.

19. Russell WE, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, Bluestone JA, et al. Abatacept for delay of type 1 diabetes progression in stage 1 relatives at risk: a randomized, double-masked, controlled trial. Diabetes Care 2023; 46: 1005-13.

20. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med 2009; 361: 2143-52.

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. Orban T, Bundy BN, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. Diabetes Care 2014; 37: 1069-75.

23. Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN, Schatz DA, Atkinson MA, Brusko TM et al. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2020;22(12):948-953.

24. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy BN, Stier K, Lim N, Long SA, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and β-cell function: two-year results. Diabetes Care 2014; 37: 453-9.

25. Wherrett DK, Bundy BN, Becker DJ, DiMeglio LA, Gitelman SE, Goland R, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. Lancet 2011; 378: 319-27.

26. Ludvigsson J, Hjorth M, Chéramy M, Axelsson S, Pihl M, Forsander et al. Extended evaluation of the safety and efficacy of GAD treatment of children and adolescents with recent-onset type 1 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2011;54(3):634-40. doi: 10.1007/s00125-010-1988-1. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21116604.