



EDITORIAL

Hacia el tratamiento etiológico en fases tempranas de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica: el inicio de una nueva era en su abordaje



Advancing toward the aetiologic treatment of type 1 diabetes in the early stages: The dawn of a new era in its management

Roque Cardona-Hernández^{a,◇}, Luis Antonio Castaño González^{b,◇}, Enrique Palomo Atance^c e Itxaso Rica Echevarría^{b,*}

^a Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^b Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco, IIS Biobizcaia, CIBERDEN, CIBERER, Endo-ERN, Baracaldo, Vizcaya, España

^c Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Disponible en Internet el 16 de abril de 2024

La terapia de la diabetes tipo 1 (DM1) en la infancia y adolescencia ha avanzado considerablemente en las últimas décadas. Los nuevos análogos de insulina, el desarrollo de la monitorización continua de glucosa y de sistemas de liberación automatizada de insulina, han propiciado un cambio de paradigma en el abordaje terapéutico. Todo ello ha tenido un impacto beneficioso sobre la salud de los niños y adolescentes afectados de DM1, pero su vida sigue estando parcialmente limitada por el riesgo de padecer complicaciones derivadas de la diabetes. No puede caerse en un *conformismo optimista* ya que sigue utilizándose una terapia sustitutiva alejada de una estrategia curativa o preventiva de la enfermedad. A pesar de los avances, la mayoría de pacientes pediátricos no alcanzan los objetivos glucémicos propuestos por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente y el diagnóstico de DM1 en

menores de 10 años condiciona una pérdida de esperanza de vida.

La terapia actual con sistemas de liberación automatizada de insulina y monitorización continua de glucosa optimiza el manejo de la diabetes con una mejora en la calidad de vida, pero su aplicación es muy heterogénea. Los beneficios de estos sistemas han sido demostrados en ensayos clínicos aleatorizados y es esperable que surjan publicaciones en los próximos años que mantengan las evidencias en vida real. La posibilidad futura de disponer de análogos de insulina de acción prolongada, como fórmulas de inyección semanal, aún en fase de experimentación, quizás plantee una alternativa para aquellas personas que decidan no optar por la tecnología.

Paralelamente a los avances en la terapia sustitutiva, desde hace más de 3 décadas se han buscado estrategias orientadas a un tratamiento etiológico de la DM1. Sabemos que la DM1 es una enfermedad con una base poligénica sobre la que interaccionan factores ambientales poco conocidos que activan la respuesta autoinmune contra los islotes de Langerhans pancreáticos para destruir las células β .

Existen factores genéticos que determinan riesgo o protección para la enfermedad. Se han relacionado variantes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itxaso.ricaechevarria@osakidetza.eus

(I. Rica Echevarría).

◇ Los dos primeros autores han contribuido por igual en la elaboración del manuscrito.

en más de 50 genes polimórficos con la DM1 y en concreto, algunos polimorfismos en la región HLA, son los que confieren más del 50% de este riesgo. La presencia de HLA *DR3-DQ2* y/o HLA *DR4-DQ8* da riesgo, y por el contrario el tipaje HLA *DR2-DQ6* proporciona protección.

En los años 70, Bottazzo descubrió los autoanticuerpos anti-isletos (ICA) en pacientes con DM1 dando luz a la hipótesis de su etiología autoinmune que se consolidó con la detección de otros autoanticuerpos contra antígenos específicos de las células β (insulina, GAD, IA2, ZnT8) y con la demostración de que la ciclosporina, en niños y en adultos con DM1 detenía la destrucción de las células β pancreáticas. Junto a estos descubrimientos y a partir de estudios de autoanticuerpos en familiares de primer grado de pacientes con diabetes, se definió la «*Historia Natural de la Diabetes tipo 1*». La nomenclatura actual la clasifica en 3 fases:

- *Estadio 1*: fase preclínica caracterizada por presencia de autoanticuerpos antipancreáticos y normogluceemia (normofunción de célula β).
- *Estadio 2*: fase preclínica caracterizada por presencia de autoanticuerpos antipancreáticos con alteración leve de la glucemia (disfunción de célula β).
- *Estadio 3*: sintomatología clínica de diabetes que aparece tras un tiempo de hipergluceemia mantenida y es secundaria a una clara insuficiencia de función de la célula β .

Es escaso el conocimiento sobre los factores ambientales implicados en la activación de la respuesta inmune. Se han propuesto distintas hipótesis relacionadas con agentes infecciosos, la higiene, el tipo de lactancia y los niveles de vitamina D, entre otros, sin que ninguna haya sido totalmente demostrada. Por ello, la mayoría de los ensayos de *prevención primaria* realizados en personas con riesgo genético antes de la activación de la respuesta inmune han fracasado.

Las intervenciones con agentes inmunomoduladores en «*fases tempranas*» una vez activada la respuesta inmune (*prevención secundaria*) o al inicio clínico (*prevención terciaria*) ha mostrado resultados alentadores. Algunos ensayos clínicos desarrollados para frenar el proceso autoinmune han obtenido beneficios parciales. En el ensayo DIAGNODE 2¹ la administración de la proteína GAD (subcutánea o intraganglionar) demostró mantener la reserva pancreática después del inicio en un subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados de DM1 con un tipaje concreto de HLA. Los anticuerpos monoclonales (anti-CD2, anti-CD3, anti-CD20, etc.) u otros agentes inmunosupresores también han demostrado de forma transitoria mantener la reserva de las células β , disminuir las necesidades de insulina, e incluso mejorar la hemoglobina glicosilada en pacientes recientemente diagnosticados²⁻⁴.

En estos últimos años, la FDA en EE. UU. y la European Medical Agency (EMA) en Europa han aprobado nuevas terapias biológicas en distintas especialidades médicas, que actuando sobre el sistema inmune consiguen alterar el curso clínico de las enfermedades y mejorar su pronóstico. Es deseable que este nuevo abordaje se aplique a la DM1. La primera y única terapia aprobada por la FDA para el tratamiento de la DM1 es el *teplizumab*, que demostró ser

efectivo y seguro para evitar la progresión de diabetes desde estadio 2 a estadio 3 en menores de 18 años². Recientemente se han publicados los resultados de otro ensayo clínico con *teplizumab* en estadio 3, mostrando beneficios en el mantenimiento de los niveles de péptido C y en menores requerimientos de insulina en un seguimiento a 18 meses⁵. La EMA está valorando estos datos para su posible aprobación. Puede considerarse por tanto que nos encontramos en una «*Nueva Era*», y que el tratamiento etiológico de la DM1 comienza a mostrar resultados esperanzadores, aunque aún hay aspectos que deben definirse mejor.

Para entender lo que implica esta opción terapéutica es necesario transmitir a las familias y a los pacientes, la importancia de mantener la secreción residual de insulina en la mejora del control metabólico y en la disminución de complicaciones a largo plazo.

La posibilidad de detener la progresión de la DM1 en estadios precoces plantea el reto de estructurar programas de salud pública dirigidos a hacer una detección precoz de personas en estadios preclínicos. La mayoría de los estudios realizados en este sentido se han centrado en familiares de primer grado de pacientes con DM1, pero esta fuente de sujetos solo supone el 10% de los inicios. Para ser más efectivos debería ampliarse a la población general con respuesta inmune activa. Este planteamiento lo ha hecho Italia, que recientemente ha autorizado el inicio de un cribado de DM1 en toda la población infantil asociado al cribado de celiaquía. Otros países europeos, como Alemania, Chequia, Dinamarca, Eslovenia, Israel y Suecia también están planificando acciones similares. Un segundo aspecto para garantizar la eficacia del cribado poblacional es disponer de marcadores de autoanticuerpos sensibles y específicos. El hecho de conocer algunas características genéticas de riesgo/protección de DM1 podría ser útil para seleccionar la población de riesgo en la que determinar autoanticuerpos.

Para concluir, confiamos en una próxima aprobación por parte de la EMA del *teplizumab*, y en un futuro de otros fármacos, con la nueva posibilidad de prevenir la progresión de la DM1 a *estadio 3*. Tenemos el reto de colaborar en la planificación de estrategias eficaces y realistas para detectar a los pacientes que puedan beneficiarse de esta terapia, cuyo acceso debería ser universal y gratuito.

Bibliografía

1. Ludvigsson J, Sumnik Z, Pelikanova T, Chavez LN, Lundberg EL, 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.
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. 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.
4. Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Alice Long S, 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.
5. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons K, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2151–61.