

Líneas de investigación para el tratamiento curativo o definitivo de la diabetes mellitus

R. Gomis

Servicio de Endocrinología. Hospital Clínico Universitario. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años aparecen con frecuencia en los medios de comunicación noticias referentes a avances en el diagnóstico, tratamiento y curación de la diabetes. Este tipo de información, de estar bien contrastada, puede ser de utilidad. Pero en ocasiones peca de un exceso de sensacionalismo y genera falsas esperanzas, en un principio, y desilusiones, a a, entre el colectivo afectado por la enfermedad diabética.

Por ello resulta de gran interés algunas de las expectativas que la información científica ha generado en los últimos años a propósito de posibles estrategias en la prevención y tratamiento de la diabetes. En este artículo no pretendemos contrastar o valorar cada una de las opciones, sino de facilitar la comprensión de los avances obtenidos en el marco de la atención global de la enfermedad. Muchas veces son los propios enfermos los que nos piden que les aclaremos el alcance de algunas de las noticias recién aparecidas a propósito de nuevos logros en el tratamiento y control metabólico de la diabetes mellitus, y ello nos obliga a saberlas y a ser capaces de valorarlas en su punto justo. Sin generar falsos optimismos ni negar por sistema las expectativas de algo que pueda suponer un avance real en la atención al diabético.

LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Distintos grupos de investigadores intentan obtener marcadores inmunes y moleculares que nos faciliten el diagnóstico precoz de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Por lo que respecta a la primera, sabemos que determinados anticuerpos como los GAD y los IA-2, son capaces de seleccionar a la población con alto riesgo de padecer esta enfermedad en los próximos años. El uso de estos marcadores de autoinmunidad junto con un determinado haplotipo genético incrementa de manera notable la selección de una población con riesgo elevado en contraer la enfermedad. Además está comprobado que, en animales de experimentación, la administración de pequeñas cantidades de GAD, o incluso de otras proteínas del islote, es capaz de evitar la diabetes mellitus. Más interesante aún, hay datos de laboratorio que demuestran

como el tratamiento con determinadas citocinas es capaz de prevenir la evolución de la enfermedad.

En humanos no se ha hallado aún un tratamiento inmunomodulador que proteja de la aparición de la diabetes. Experiencias administrando insulina oral, insulina subcutánea y endovenosa han dado resultados negativos. Tampoco el tratamiento con inmunomoduladores tales como la nicotinamida, sustancia que generó grandes esperanzas dada su excelencia tolerancia, ha demostrado ser eficaz.

El futuro de las investigaciones en este campo se centra, en primer lugar, en saber a ciencia cierta que población corre el riesgo de ser diabética en un futuro próximo y, en segundo lugar, encontrar un tratamiento específico que la proteja. No existen datos en humanos que sugieran que, en un corto plazo de tiempo, la diabetes mellitus tipo 1 pueda ser prevenida. Es probable que hasta que no logremos conocer los mecanismos moleculares que participan en el proceso de destrucción de la enfermedad, los avances que se logren sean muy limitados. Existen algunos datos positivos en trabajos orientados a la selección de clones autoreactivos así como en el proceso de inmunomodulación de citocinas.

En cuanto a la diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los esfuerzos se orientan a identificar el gen o las genes susceptibles de presentar un defecto que comprometa la secreción de insulina de la célula pancreática, o la utilización de la insulina por los tejidos periféricos. El descubrimiento de los genes responsable de la forma MODY de diabetes plantea ya posibilidad de un tratamiento etiopatogénico. Es probable, que tras haber secuenciado el genoma humano, y tras el desarrollo de las técnicas de genómica y proteómica, podamos llegar a conocer los genes responsables de la diabetes mellitus tipo 2. La identificación de las dianas terapéuticas es un avance en el tratamiento de una enfermedad pero no garantiza su curación inmediata.

No obstante los ensayos que han utilizado el ejercicio y el cambio del estilo de vida como medida para favorecer el retraso de la aparición de la enfermedad se han demostrado altamente eficientes. De gran interés también son los ensayos de prevención con metformina (DPP) y con acar-

TABLA 1. **Productos celulares para trasplante**

Islotes humanos modificados
Islotes de cerdo modificados
Células beta aisladas
Células pluripotenciales
Células transfectadas

TABLA 2. **Medidas para evitar el rechazo de la células**

Encapsular las células
Cultivar e inmunomodular las células
Criopreservar las células
Modificar las células mediante terapia génica
Inmunomodulación del receptor

bosa (STOP NIDDM) que han demostrado también un efecto beneficioso en la prevención de la enfermedad y en el STOP-NIDDM la prevención del riesgo cardiovascular.

EL TRASPLANTE CELULAR

A pesar de que la estrategia parece una de las más adecuadas, no ha sido hasta este último año cuando se han comunicado resultados positivos con obtención de la normoglicemia, mediante el trasplante de islotes, en una cohorte de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1. Estos resultados, muy esperanzadores, necesitan aún confirmación.

Aún cuando el trasplante celular llegara lograr revertir la diabetes se presentarían, aún, dos grandes retos. De una parte la obtención de material biológico, para el tratamiento de una población amplia de diabéticos tipo 1 y de la otra evitar tanto el rechazo como la inducción del proceso de agresión contra la célula β que está en la base de la enfermedad (tabla 1).

No hay suficientes donantes para universalizar este tipo de tratamiento. Urge, pues, encontrar productos celulares, secretores de insulina que sean bien tolerados por el receptor diabético). En esta línea de investigación han sido comunicados resultados experimentales de gran interés mediante el trasplante de células pluripotenciales, las llamada también células madre. La posibilidad que mediante procedimientos similares a los usados en ratones se consiguiera la obtención de células β a partir de células embrionarias ha generado una gran expectación e, incluso, un debate público. Este tema debería mantenerse en los estrictos límites científicos. Ni el uso de células pluripotenciales puede facilitar la curación de la diabetes mellitus tipo 1, de manera inmediata, ni tampoco se deberían comprometer las investigaciones en un campo tan productivo llevados por ideas obscurantistas que no tienen nada que ver con la realidad científica.

Por otra parte, debemos encontrar formas de proteger estos trasplantes del rechazo alógeno, y también de la

propia memoria autoinmune del paciente diabético. La encapsulación, la inmunomodulación, la reconstrucción génica son posibles caminos de futuro. El tratamiento por trasplante celular de determinados pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1, parece cercano (tabla 2).

Otras estrategias terapéuticas de interés son la inducción de neogénesis a partir de células ductales y la inducción de la replicación de las células β remanentes. Ambas estrategias combinadas con mediadores que modifiquen el proceso de muerte programada o apoptosis pueden favorecer el mantenimiento de una población β celular activa, resistente al ataque inmune y capaz de mantener el status de normoglicemia. Existen fármacos experimentales que reúnen estas propiedades y que de poderse aplicar en humanos podrían ser de gran eficacia.

ANÁLOGOS DE INSULINA

El objetivo final de curar la diabetes está considerado aún como algo muy lejano para muchos grupos de investigación diabética. Éstos consideran que ante todo deben lograrse otro tipo de avances que faciliten la vida del diabético y que consigan perfeccionar los útiles de los que disponemos para controlar la enfermedad.

Entre estos productos y por lo que respecta a ambas formas de diabetes –tipo 1 y tipo 2– parece que el objetivo de obtener análogos de insulina capaces de dar un perfil insulínico cada vez más parecido al fisiológico constituye una de las perspectivas de futuro más claras de las que ha desarrollado la industria de los medicamentos en los últimos años. La posibilidad de que en un futuro próximo algunos análogos puedan ser administrados por vía nasal u oral aumenta estas perspectivas.

Existen otros fármacos que pueden llegar a ser útiles. Un grupo amplio lo forman aquellos agentes orales capaces de mimetizar la insulina sin provocar hipoglucemia. Los hay, derivados de quinolonas, de leucinas, de inositoles, entre otros. También, insulinamplificadores como los derivados de vanadato. Otros, derivados de hormonas, como el GLP-1. La serie es amplia.

Hay otras estrategias de interés que merecen ser relacionadas. Substancias que inducen regeneración de los islotes pancreáticos dañados en la diabetes mellitus tipo 1, como los análogos de IPF-1 o los derivados del tungstato.

La propuesta de sustancias es amplia. Las hay que inhibirían la evolución de las complicaciones, a través de su efecto sobre los productos de glicación. No hay ningún instituto de investigación competitivo ni ninguna industria farmacéutica multinacional que no contemple la búsqueda de nuevos tratamientos para la prevención de la diabetes o sus complicaciones, y para la curación de la enfermedad. Estamos en un camino sin retorno. La investigación en diabetes es una prioridad, por la prevalencia de la enfermedad, por su gravedad y porque tenemos bases suficientes para lograr su curación.