

Nuevas estrategias terapéuticas en la diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica

R. Gomis

Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico y Provincial, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona.

La diabetes mellitus tipo 1 es causada por una destrucción amplia de la población de células beta de los islotes pancreáticos. El desencadenante de esta forma de diabetes es desconocida. Se sospecha de un factor ambiental que, en un territorio genético de predisposición, provocaría una respuesta autoinmune que sería el mediador de la destrucción de la células productoras de insulina. Este proceso de actividad autoinmune puede detectarse años antes de la aparición de la enfermedad por la presencia en el suero de los pacientes que van a sufrirla de anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (Ab GAD), la insulina (Ab IAA) y tirosinofosfatasas (Ab IA2) que reflejan la actividad autoinmune que conlleva a la destrucción del islote pancreático. Las personas que sufren de diabetes a los que detectamos anticuerpos contras los péptidos antes señalados decimos que padecen diabetes tipo 1A, para diferenciarlos de aquellas que también sufren una diabetes insulínopénica sin autoinmunidad (diabetes tipo 1 B).

La diabetes tipo 1 A muestra una estrecha asociación con haplotipos específicos de los locus DQ-A y DQ-B del complejo de antígenos de histocompatibilidad de clase II (HLA). El proceso que lleva a la insulínopenia total varía de unos individuos a otros. En los niños y adolescentes acostumbra a ser muy rápido lo cual exige un tratamiento inmediato con insulina. En cambio, en los adultos el proceso puede ser más lento, y en algunos casos los pacientes afectados pueden responder con normoglicemia sólo frente a las medidas dietéticas. Esta forma de presentación de la enfermedad recibe el nombre de LADA (Late autoimmune diabetes). En un porcentaje importante de pacientes la diabetes mellitus autoinmune se asocia a otras enfermedades que tienen este desencadenante común como la enfermedad de

Graves, la tiroiditis autoinmune, el Addison, la celiaquía, el lupus, etc.

La diabetes tipo 1 B o idiopática, no deja de ser una definición por exclusión. Se trata de aquellos pacientes que sufren de diabetes mellitus tipo 1 sin marcadores de autoinmunidad y con una evolución clínica de la enfermedad más lenta que la diabetes mellitus tipo 1 A por lo que refiere a la pérdida progresiva de la función de las células β .

La diabetes mellitus tipo 1 tiene una incidencia anual de 10 nuevos casos diagnosticados por cien mil habitantes. Se diagnostica edades tempranas de la vida, siendo su incidencia máxima en el período puberal.

La diabetes mellitus tipo 1 A se asocia a otras enfermedades autoinmunes (la enfermedad de Graves y la tiroiditis autoinmune, la celiaquía, el Addison, el vitíligo, la anemia perniciososa). Es por ello que resulta necesario, en el momento del diagnóstico, explorar la presencia de anticuerpos antitiroideos para descartar una tireodopatía autoinmune, antimucosa gástrica para descartar una anemia perniciososa, antiadrenales para hacerlo con la enfermedad de Addison entre otros. Tampoco debería olvidarse el estudio del patrón lipídico en base al elevado riesgo cardiovascular que presentan las personas que sufren diabetes.

La diabetes mellitus es una enfermedad que empieza años antes que aparezcan sus síntomas. En un determinado sustrato genético aún no bien conocido, desencadenantes diversos son capaces de generar una respuesta autoinmune contra la morfología del islote, en especial sobre la población de células β pancreáticas. En un primer momento esta agresión genera una destrucción parcial que no comporta la homeostasis del metabolismo y sólo comporta la presencia de autoanti-

Correspondencia: Dr. R. Gomis
Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico y Provincial.
C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona

cuerpos contra proteínas del islote pancreático. Más adelante, incluso tras varios años, un segundo brote de autoinmunidad o una agresión mantenida supone la pérdida de masa celular en una cantidad que si bien no supone una insulinopenia que genere trastornos clínicos si que puede provocar trastornos metabólicos menos graves, tales como una intolerancia hidrocarbonada a la sobrecarga oral con glucosa o la pérdida de la pulsatilidad o de la fase rápida tras estímulo en la secreción de insulina. En poco tiempo esta pérdida de masa celular se agrava y la capacidad funcional del islote es insuficiente para mantener un adecuado metabolismo de los principios inmediatos y ya aparecen síntomas claros de diabetes mellitus tipo 1. De no mediar intervención terapéutica esta insulinopenia va a provocar acidosis y deshidratación con estupor, coma y shock que conduce a la muerte del paciente.

Frente a esta historia natural me pregunto sino sería más eficiente la prevención de la enfermedad que el tratamiento. No hay duda que llevan razón. Sin embargo, la prevención de la enfermedad diabética, con medidas generales que pudieran modificar la aparición de la autoinmunidad, o mediante la modulación de la actividad autoinmune o la protección de la célula β frente a la apoptosis inducida, ha resultado un fracaso. Ninguno de los tratamientos aplicados, que resultaron eficientes en animales de experimentación, ha dado resultados de interés en humanos. Se ha ensayado modificar los hábitos nutricionales (excluyendo proteína bovina en la alimentación de los recién nacidos), inducir inmunotolerancia mediante la administración precoz de insulina u otros péptidos en personas asintomáticas con marcadores de autoinmunidad, proteger la pérdida de masa celular mediante inhibidores de poli-ADP-ribosa como la nicotinamida y/o barrenderos de radicales libres y nada ha resultado exitoso. Aquellos tratamientos que podían dar buenos resultados como algunos inmunodepresores (ciclosporina, azatioprina, algunos monoclonales) tienen un perfil de seguridad que no permite darlos en prevención de la enfermedad. Con los actuales conocimientos sólo somos capaces de prevenir las complicaciones y ello podemos hacerlo de varias maneras algunas ya señaladas, pero la más importante de todas es alcanzar un buen control metabólico de la diabetes mellitus.

En los últimos años, se ha logrado la identificación de aquellos factores que regulan la formación de células productoras de insulina a partir de células troncales así como inductores de replicación. Asimismo, estudios sobre la dinámica de la población celular del páncreas adulto han mostrado que las células β ajustan su número en función de distintos estados metabólicos que ocurren a lo largo de la vida tales como el embarazo o el aumento de masa corporal. La población de células β es dinámica y experimenta cambios compensatorios para mantener la normoglicemia. La masa de células β viene determinada por numerosos factores, inclusive la apoptosis como la generación de nuevas poblaciones sea por replicación, a partir de células productoras de insulina o por neogénesis. El precursor de este último proceso no ha sido identificado pero se especula en una población celular con características troncales situada en los ductos pancreáticos.

El objetivo de mi exposición es identificar nuevos componentes terapéuticos que actúen a través de este proceso e identificar los mecanismos moleculares que participen en su estimulación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Colman PG, McNair P, Steele C, et al. Linear decline in insulin production prior to development of type 1 diabetes – a reality. *Diabetes*. 2000;49:A36 (abst).
- Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*. 1986;314:1360-8.
- Foulis AK, McGill M, Farquharson MA. Insulinitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man – macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. *J Pathol*. 1991;165:97-103.
- Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
- Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am*. 1998;82:721-38.
- Rewers M, Norris, JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun*. 1996;9:405-10.
- WHO Study Group. Diabetes mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: World Health Organization, 1985.