

Artículo por Invitación

Prevención y nuevas estrategias terapéuticas en diabetes autoinmune dependiente de insulina (DM 1). Segunda parte

Carolina Avalos F.¹, Rossana Román R.² y Hernán García B.³

¹Becada de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Antofagasta.

²Endocrinóloga Infantil, Instituto de Investigaciones Materno-infantil y Clínica Santa María.

³Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Prevention and new therapeutic strategies for insulin dependent autoimmune diabetes (DM 1). Second part.

Correspondencia a:
Dr. Hernán García B.
E-mail: hgarciab@gmail.com

Recibido: 07 de Agosto de 2009
Aceptado: 25 de Agosto de 2009

Introducción

¿Es la DM 1 un fenómeno prevenible? ¿Se puede retrasar su aparición? Si bien es cierto existe una predisposición genética para la DM1, con algunos de los genes involucrados en ello claramente identificados como los que codifican para antígenos de histocompatibilidad HLA (Human Leukocyte Antigen). Estos son señalados como los más importantes en cuanto a conferir protección o susceptibilidad para DM1, tal como se explicitó en la primera parte de este artículo¹. Sin embargo, no se ha descrito aún ningún patrón genético capaz de explicar la duplicación de la prevalencia de DM1 ocurrido en las últimas dos décadas²; este incremento ha sido observado en diversos países incluido Chile³. Otras líneas de estudio demuestran que lo genético contribuye sólo parcialmente a la susceptibilidad individual; así, la concordancia entre gemelos genéticamente idénticos es de sólo un 30-40%⁴, y también el aumento en la susceptibilidad de poblaciones de bajo riesgo cuando ellas migran a áreas con mayor susceptibilidad⁵. Lo anterior plantea la existencia concomitante de factores ambientales involucrados en el inicio de la respuesta autoinmune, como podría ser la ingestión precoz de ciertos alimentos, infecciones, obesidad, etc. Estos factores, una vez identificados, deberían ser el blanco de intervenciones enfocadas a prevenir la enfermedad.

Este artículo aborda a continuación las actuales líneas de investigación respecto a prevención y manejo de la DM1, que están abriendo nuevos horizontes en función de un futuro más auspicioso para los pacientes con DM1.

1) Modulación inmunológica para revertir o reducir la destrucción de la célula beta

a) Prevención primaria

La prevención primaria pretende evitar que se genere el proceso de autoinmunidad. La mayoría de los niños cuya diabetes apareció en etapa escolar o puberal, ya ha desarrollado autoanticuerpos antes de los 5 años de edad⁶. Además, es llamativo el incremento de incidencia de DM1 observado en este mismo grupo etario, perteneciente a distintas poblaciones, incluida la chilena^{3,7}. Por ello es razonable dirigir la búsqueda hacia eventuales gatillos ambientales capaces de actuar desde la gestación hasta la etapa preescolar, para una vez identificados iniciar muy tempranamente programas de prevención.

i) Antígenos alimentarios: El intestino delgado ha sido involucrado en la patogénesis de la DM1, a través de una enteropatía sutil y clínicamente silente, que provocaría un aumento de la permeabilidad intestinal, hecho previo al debut

Artículo por Invitación

de la DM1. Considerando que el intestino delgado representa la comunicación más extensa entre el organismo y el medio externo, la alteración de esa barrera expondría al sistema inmune a una mayor cantidad de antígenos de tipo alimentario, haciéndolo más reactivo⁸. Varios autores han investigado el rol de la leche de vaca en la patogénesis de la DM1, observando una mayor repuesta inmune humoral a varias proteínas de la leche de vaca en niños que posteriormente progresan hasta adquirir la enfermedad, mostrando una disregulación de la respuesta inmune a antígenos orales como hecho precoz en su patogénesis⁹. La leche de vaca contiene beta-lactoglobulina, seroalbúmina bovina, caseína e insulina bovina la que es muy similar a la insulina humana diferenciándose en sólo en tres aminoácidos. Las homología en la composición aminoacídica de estas proteínas bovinas con las humanas, explican la reacción inmunológica cruzada¹⁰. Por lo tanto, a través de la inmunización a estas proteínas, podría desencadenarse la propia autoinmunidad en aquellos niños con genotipo susceptible. Otros autores, a la inversa, no han logrado relacionar la duración de la lactancia materna exclusiva y el avance de la autoinmunidad hacia la célula beta, pero sí establecen esta relación respecto de la introducción precoz de frutas¹¹ y gluten¹² en la alimentación de individuos genéticamente susceptibles. Lo anterior sugiere que la compleja interrelación entre la inmunidad mucosa y el riesgo de DM 1 podría ser modificada por el momento de la exposición a distintos alimentos durante la infancia, abriendo una puerta de prevención de los casos nuevos de DM1¹³; sin embargo, existen resultados contradictorios que ponen en duda estas aseveraciones¹⁴, planteando que la hipótesis centrada en los antígenos alimentarios sería sólo una parte del cuadro.

ii) Virus: De los factores ambientales señalados con más fuerza en la patogénesis de la DM la infección por enterovirus es uno importante. Numerosos estudios han demostrado relación temporal entre la infección y la inducción de la enfermedad. La capacidad de los enterovirus para infectar células pancreáticas ha sido confirmada *in vivo* e *in vitro*^{15,16}. En niños con debut reciente de DM1 se ha demostrado una mayor cantidad de anticuerpos contra enterovirus tipo Coxsackie B y ARN viral, respecto de controles sanos¹⁷. Recientemente se comunicó una prevalencia de 60% de inmunopositividad contra la proteína de la cápside viral vp1 del enterovirus en células beta pancreáticas de pacientes con diagnóstico reciente de DM1 vs 13% en controles, diferencia que resultó significativa¹⁸. Se han postulado varios mecanismos de daño: infección directa de las células beta pancreáticas con replicación viral en los islotes y citólisis directa, reacción cruzada por homología entre proteína viral P2-C y antígeno de islote GAD65 y finalmente inducción de aumento de la permeabilidad del intestino delgado con las consecuencias ya comentadas.

A pesar de los múltiples estudios, aún no existen evidencias contundentes que hallan logrado crear consenso respecto de medidas a ser implementadas, tanto en qué momento introducirlas, y a que población dirigir las. El

estudio TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)¹⁹ prospectivo, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico en 78 centros clínicos de 15 países, compara el consumo de la fórmula de caseína hidrolizada con la leche de vaca convencional en dos grupos de niños con haplotipo de riesgo y familiares de primer grado afectados. Otro estudio piloto evalúa el uso de ácidos grasos omega-3 en la prevención de la autoinmunidad, en tanto que, el estudio TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) intenta aclarar las causas de la DM1 con el fin de acelerar el progreso hacia la prevención de éstas²⁰. Se espera que en un futuro próximo las relaciones causales sean más evidentes, y permitan medidas de prevención primaria claras y eficaces.

iii) Moduladores autoinmunes: La expresión de citokinas proinflamatorias se ha asociado a la aparición y persistencia de autoinmunidad contra islotes pancreáticos. La vitamina D ha demostrado modificar la respuesta inmune mediante la supresión de citokinas proinflamatorias y promoción de citokinas antiinflamatorias²¹. Un estudio, hecho en niños con factores de riesgo para desarrollar DM1, cuantificó el consumo de vitamina D de gestantes durante el último trimestre de su embarazo, observando que un mayor consumo de vitamina D ejerció un rol protector respecto de la aparición de autoinmunidad contra los islotes, factor iniciador de la destrucción de la célula beta. Sin embargo, no se observó el mismo efecto cuando la vitamina D fue recibida a través de suplementos vitamínicos²², lo que hace suponer que la biodisponibilidad de ella en el útero es mayor cuando se recibe en forma natural.

Otro estudio, de origen finlandés, siguió una cohorte de niños con diferentes suplementos de vitamina D, determinando que en aquellos con ingesta > igual 2.000 UI/día se reducía el riesgo de DM1 en un 80%²³. Otro estudio sueco no pudo replicar dichos resultados, pero utilizó dosis de suplementación de vitamina D cinco veces menores que el finlandés²⁴. En Noruega, la recomendación de dar 5 mL/d de aceite de hígado de bacalao, que corresponde a 400 UI/d de vitamina D, demostró mayor protección que la de suplementos de vitamina D²⁵; sin embargo, no está claro si la biodisponibilidad de la vitamina D es mayor en el aceite de hígado de bacalao, o si su efecto positivo se debe a otros de sus componentes como ácidos grasos de cadena larga.

b) Prevención secundaria

i) Insulina: La prevención secundaria consiste en evitar la DM1 en individuos con autoinmunidad ya establecida y definida por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de la célula beta tales como: ICA, GAD65, insulina e IA-2. La autoinmunidad precede por algunos años al cuadro clínico, período preclínico que otorga una oportunidad de prevención²⁶.

La capacidad para predecir con certeza el desarrollo de la diabetes mejora a medida que se acerca el momento del diagnóstico a la par que disminuye la posibilidad de una intervención exitosa.

Un estudio finlandés hizo el seguimiento desde el período de recién nacidos de niños con riesgo genético de

Artículo por Invitación

DM1 conferido por HLA, iniciando terapia con insulina nasal desde el momento de tener anticuerpos positivos; el resultado de esta estrategia fue que no retrasó ni previno la DM1, incluso si empezaba precozmente luego de la seroconversión²⁷. El estudio DPT-1 (“diabetes prevention trial-type 1”) enroló más de 70.000 familiares de primer y segundo grado de diabéticos tipo 1, con anticuerpos ICA positivos, los que recibieron tratamiento profiláctico con insulina subcutánea (0,25 U/kg/d); sin embargo, la incidencia acumulativa de diabetes fue similar para el grupo tratado y el grupo control²⁸; resultados similares se observaron con insulina oral (7,5 mg/d), aunque un subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-insulina positivos mostró cierto beneficio²⁹. Dado que la insulina es el antígeno primario de la DM1, parece lógico mantener los esfuerzos centrados en éste y otros antígenos, por lo que actualmente se trabaja en prevención secundaria con insulina oral en personas con anticuerpos anti-insulina positivos.

ii) La Nicotinamida es la forma amidada de la vitamina D3, que participa en el metabolismo de la energía celular, estrés oxidativo y modula las vías de supervivencia y muerte celular. En la disfunción del sistema inmune, como ocurre en la DM1, actúa como protector celular bloqueando la activación de células inflamatorias³⁰. Estudios en familiares susceptibles (Deutsche Nicotinamide Intervention Study in Germany y European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: ENDIT) no tuvieron resultados alentadores con esta droga.

Los estudios de prevención secundaria en poblaciones susceptibles son costosos, requieren largos años de seguimiento para documentar algún efecto y contemplan intervenir sobre un gran número de individuos por el posible beneficio de unos pocos; así la evidencia al respecto es limitada.

c) Prevención terciaria

La prevención terciaria o “estudios de intervención”, pretenden revertir la DM1 establecida o preservar por un mayor tiempo la producción endógena de insulina evitando que se complete la destrucción de las células beta remanentes.

Como son en general intervenciones de alto riesgo, ya que podrían inducir efectos colaterales, son reservadas para individuos con diagnóstico establecido de DM1, generalmente de reciente aparición. Estas nuevas terapias propician detener la destrucción autoinmune de las células beta durante el mayor tiempo posible.

Las terapias de intervención sobre DM1 se agrupan en aquellas antígeno específicas y las no antígeno específicas.

Terapias antígeno específicas

a) La enzima ácido glutámico decarboxilasa (GAD) es la encargada de decarboxilar el ácido gamma aminobutírico (GABA) que es el principal neurotransmisor inhibitorio

del sistema nervioso central. Las células pancreáticas beta humanas expresan la isoforma GAD65³¹, y a pesar de no conocerse su rol en el páncreas, se sabe que es el principal autoantígeno en el proceso hacia la DM1. La administración de GAD en pacientes entre 10 y 18 años de edad, recientemente diagnosticados, mediante una vacuna subcutánea (Diamyd®), ha mostrado en fase I y II inducir tolerancia al autoantígeno contribuyendo a una significativa preservación del péptido-C y de la secreción de la insulina residual, con mínimos efectos colaterales³². Los resultados en niños también han sido promisorios. Actualmente, se realizan en Europa y Estados Unidos dos estudios en fase III, con similar diseño, en pacientes de reciente debut (máximo 3 meses), con anticuerpos anti GAD detectables.

b) Insulina. Estudios de prevención terciaria con un péptido ligando de la insulina (NBI-6024), diseñado para inhibir la autoreactividad de las células T, no mejoró la función de las células beta en los pacientes con diagnóstico reciente de DM1³³. A la fecha hay estudios en ejecución con insulina oral.

Terapias no antígeno específicas

Protectores de la célula beta

a) Nicotinamida. Desde hace más de veinte años se estudia el efecto de la Nicotinamida en la protección de las células beta en la fase final de su destrucción en pacientes con DM1. Un metanálisis de 10 estudios hechos en pacientes de reciente debut demostró que la Nicotinamida, administrada en conjunto con Insulina, preserva efectivamente la función residual de la célula beta, mejorando el control metabólico³⁴. En ratas se ha inducido diabetes con estreptozotocina (STZ) imitando el modelo del debut de DM1, demostrándose recientemente que la Nicotinamida es capaz de prevenir la diabetes inducida por STZ inhibiendo la apoptosis y producción de óxido nítrico en la célula beta³⁵; además ha demostrado mejorar la glicemia de ayuno, la HbA (1c) y la concentración de péptido C, prolongando la sobrevida a largo plazo en ratas diabéticas³⁶. Estos promisorios resultados, podrían hacer retomar las investigaciones en humanos centradas en la Nicotinamida.

b) Anticuerpos Anti-CD3. Los anticuerpos monoclonales anti-CD3 constituyen una de las terapias no específicas más promisorias. CD3 es un complejo proteico que se halla en la superficie de la célula T involucrada en la transducción de señales provenientes del antígeno. El mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD3 no está del todo claro, es posible que induzcan una depleción o tal vez una marginación de las células T efectoras, produciendo una regulación inmune con incremento de las células T reguladoras CD4+ y CD25+ las que antagonizan la acción de las células T efectoras, responsables de la destrucción de los islotes. El mecanismo entonces aparenta ser la inducción de tolerancia inmunológica definida como un estado de no respuesta a un

Artículo por Invitación

antígeno, más que inmunosupresión crónica³⁷. Resultados exitosos en modelos de ratas diabéticas tipo 1 (ratas NOD: non obese diabetic), impulsaron la ejecución de estudios en humanos. Las primeras experiencias con anticuerpos anti-CD3 utilizados en pacientes de reciente debut mostraron preservación del Péptido-C durante 18 a 24 meses³⁸. Ensayos más recientes postulan que la preservación podría alargarse incluso hasta 5 años, mostrando disminución del deterioro de la síntesis de insulina y requerimiento bajo de insulina durante los 2 a 3 primeros años, siendo en promedio menores de 0,5 U/kg, dosis utilizada por algunos autores para caracterizar el período de “luna de miel”³⁹. Los principales efectos colaterales son dependientes de la dosis y se deben principalmente a liberación inicial de citocinas; dentro de ellos están los calofríos, fiebre, hipotensión y en algunos casos disnea. Los buenos resultados iniciales han dado esperanzas para que esta terapia sola o asociada a otras pueda ser una alternativa real para detener o retrasar significativamente la destrucción de las células beta en un futuro cercano.

c) Otras terapias. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), el *Mycophenolate mofetil* más anticuerpo monoclonal anti-CD25 (Daclizumab) y los anticuerpos policlonales antitimocitos, son otras de las varias terapias que están hoy en día en estudio con resultados pendientes.

Perspectivas futuras en el tratamiento de la diabetes autoinmune insulín dependiente (DM1)

El manejo de la DM1 se basa en mantener la glicemia en rangos normales junto a una buena calidad de vida y a la ausencia de complicaciones crónicas, en espera de un tratamiento curativo. Insulina, dieta y estilo de vida son sólo parte de la terapia.

Las intervenciones terapéuticas sobre DM1 se dividen en las siguientes categorías:

a) Optimización del tratamiento de reemplazo con insulina exógena y otros péptidos. El tratamiento de reemplazo con insulina exógena intenta “mantener la glicemia en límites cercanos a la normalidad”. Dado que el tratamiento inyectable es una carga fuerte para muchos pacientes interfiriendo con su adhesión al tratamiento, se han intentado diferentes vías de administración menos invasivas como la oral, inhalatoria o la bomba de insulina.

La ruta oral no ha sido efectiva por la degradación de los polipéptidos que ejercen las enzimas digestivas en el ambiente ácido del estómago e intestino delgado; la vía rectal en tanto, es inconsistente por su baja biodisponibilidad en humanos (4-10%) y la vía nasal ha sido abandonada por la gran depuración mucociliar y la presencia de enzimas proteolíticas⁴⁰.

Una de las vías más estudiada para la insulina ha sido la por inhalación que aprovecha las características del epitelio alveolar el cual representa una superficie permeable de más

de 100 metros cuadrados, lo que proporciona un amplísima área de absorción. La insulina en el espacio alveolar atraviesa los neumocitos por transcitosis, accediendo así a la circulación. Exubera® es una insulina humana de acción rápida producida por ADN recombinante en forma de polvo para ser inhalada. Un estudio de metanálisis analizó la acción de la insulina inhalada en DM1 y 2, observando un control metabólico similar al uso de insulina subcutánea rápida en horario previo a la comida. Se administra en conjunto con una dosis de insulina basal inyectable. Los pacientes señalaron una mejor calidad de vida dada la disminución de inyecciones diarias. Uno de los trabajos reportó más episodios de hipoglicemias graves en el grupo con insulina inhalada⁴¹. Los datos en cuanto a la repercusión a corto plazo en la función pulmonar son contradictorios y tampoco existen resultados a largo plazo, lo que limita su recomendación.

Debido a que la absorción y dosificación de las insulinas por vías alternativas a la subcutánea son más erráticas, su uso masivo se ha visto limitado y se requiere mayor evidencia antes que constituya una alternativa práctica y real.

b) Infusión continua de insulina por bomba. Desde fines de la década de 1970, las bombas de insulina se encuentran disponibles a nivel mundial, pero no fue hasta el año 2000 que su uso en niños se empezó a masificar. Las bombas administran una infusión basal de insulina que puede ser modificada según las necesidades biológicas, circadianas y las actividades del usuario. Poseen un programa para calcular las dosis de insulina necesaria para cubrir alimentos y para corregir la glicemia en ausencia de alimentación. Quienes las utilizan han mostrado mejor control metabólico, con HbA1c significativamente menores (0,5-1,2% promedio), lo que se traduce en menor riesgo de complicaciones vasculares tardías y de hipoglicemias respecto de los pacientes que reciben múltiples inyecciones diarias^{42,43}. Su uso no ha implicado aumento significativo del IMC pero sí una mejor calidad de vida⁴⁴. Recientemente los riesgos y beneficios del uso de bombas en niños y adolescentes fueron discutidos por la “Pediatric Consensus Conference and position statement made by the Lawson-Wilkins Drug and the Therapeutics Comité”⁴⁵, planteándose las principales indicaciones de su uso. El diseño y tamaño de las bombas de insulina seguirá mejorando y, a corto plazo, nuevos algoritmos permitirán mejorar la dosificación de insulina incorporando nuevas variables como tendencias de la glucosa intersticial, actividad del usuario, índice glicémico y composición de los alimentos.

c) Sensores continuos de glucosa intersticial. Estos son sistemas electroquímicos que se insertan en el tejido subcutáneo donde la reacción de la glucosa oxidasa permite la medición de glucosa en el líquido intersticial⁴⁶. Permiten una visión en tiempo real (diferencia de 10 minutos) de las fluctuaciones de la glucosa en los tejidos y alertan al usuario si la glicemia se aleja de los límites programados. El objetivo es que el usuario realice las correcciones

Artículo por Invitación

necesarias para mantener la glicemia en el margen deseado cuantas veces sea necesario a lo largo del día o de la noche; sin embargo, estos elementos todavía no han reemplazado a las glicemias capilares ya que la exactitud de sus resultados se afecta por numerosas variables. Esta tecnología resulta muy útil en el proceso de aprendizaje del paciente y su familia, y permite monitorizar el efecto sobre la glicemia de la insulina, distintos alimentos, actividades, cambios hormonales y emociones de la vida diaria. El manejo intensivo de la glicemia desde el inicio de la enfermedad preserva mejor la producción endógena de insulina, el control metabólico y reduce la incidencia de episodios de hipoglicemia e hiperglicemias mayores. Protocolos de manejo intensivo de DMI con bomba de infusión continua de insulina y sensor continuo de glucosa intersticial, demuestran que el control metabólico mejora en niños que utilizan el sensor durante 5 o más días a la semana, debido a que tienen la capacidad de realizar más cambios en la terapia insulínica⁴⁷. Se está trabajando para desarrollar una inserción común para la bomba de insulina y el sensor y así evitar que el usuario tenga que portar 2 inserciones subcutáneas. También está próxima a salir al mercado una nueva bomba de Medtronic® capaz de suspender automáticamente la infusión al momento que el sensor detecte hipoglicemia.

d) El páncreas artificial. Aunque este artefacto no es una realidad no está lejos de serlo. El sistema combinado de la bomba de insulina y el sensor de glucosa, es un circuito abierto, dado que es el usuario quién debe decidir que hacer con la información aportada; cuando sea la propia bomba la que decida el curso de acción se tratará de un circuito cerrado, es decir, de un páncreas artificial. Para esto se requieren al menos tres elementos: dispensador de insulina, sensor continuo de glucosa y un algoritmo controlado computacionalmente, que a semejanza de la célula beta regule la cantidad adecuada de insulina a administrar en el momento apropiado. Hasta hoy el principal inconveniente ha sido el temor a que lecturas erradas del sensor de la glicemia intersticial, den lugar a hipoglicemias graves por sobredosis de insulina⁴⁸. Tanto bombas como sensores han sido aprobadas por la FDA, por lo que se trabaja en los algoritmos que conecten ambos dispositivos. En la medida que los sensores mejoren su exactitud se espera que la bomba de insulina pueda responder a las fluctuaciones de la glicemia que detecte el sensor, reduciendo las glicemias capilares y las intervenciones del usuario. Actualmente la FDA ya aprobó un ensayo para comparar el uso de un circuito cerrado que usa algoritmo personalizado, controlado computacionalmente, con un segundo grupo con circuito abierto en el que los niveles de glucosa son controlados por cada paciente⁴⁹.

La “ Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Artificial Pancreas Project (APP)”, fundada el año 2006, representa un esfuerzo para acelerar el avance hacia mejores tecnologías que mejoren el control de las glicemias, y poder culminar en un páncreas artificial totalmente automatizado.

e) Otros péptidos. La insulina es normalmente cosecretada por las células beta pancreáticas con amilina una proteína de 37 aminoácidos también, cuya acción es reducir el vaciamiento gástrico, detener la secreción de glucagón suprimiendo la producción hepática de glucosa, y disminución del apetito por incremento en la saciedad. De esta forma, la homeostasis de la glucosa no sólo depende de la acción de la insulina, sino también de otras hormonas interrelacionadas, como la amilina, cuya producción también se ve afectada por el daño autoinmune de la célula beta⁵⁰. Así la terapia de sustitución aislada con insulina no logra replicar la fisiología normal. Un mayor conocimiento de la interrelación del páncreas y el tubo digestivo han permitido diseñar nuevas estrategias de intervención. El uso de medicamentos como Pramlintide (análogo sintético de amilina), ha sido promisorio, demostrando el mismo espectro de actividad que la amilina en el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón⁵¹. Su uso fue aprobado el año 2005 para adultos con diabetes tipo 1 y 2, como medicación inyectable vía subcutánea, y ha mostrado mejoría en el control glicémico y también leve pérdida de peso⁵². En la población pediátrica faltan estudios para proponerlo como una intervención de rutina, sin embargo, parece razonable que medicamentos con actividad similar a amilina e incretinas formen parte en el futuro del tratamiento de la DMI infantil. Por ahora, el uso de estos coadyuvantes de la terapia con insulina es limitado ya que su administración inyectable se sumaría a las múltiples inyecciones de insulina. Además, existen también efectos laterales como náuseas, hipoglicemia (más leve que la inducida por insulina) y faltan estudios a largo plazo. A futuro es posible imaginar una bomba que pueda alternar la infusión de insulina, amilina o glucagón ajustándose a las necesidades del individuo.

Tratamiento de reemplazo con insulina endógena

a) Transplante de páncreas. El primer transplante de páncreas se realizó el año 1966 en la Universidad de Minnesota, USA. Este procedimiento presentó inicialmente alta incidencia de complicaciones quirúrgicas (30%), necesitando frecuentemente reintervenciones⁵³, lo que ha mejorado actualmente. El paciente más joven sometido a esta intervención y comunicado, es un niño de 13 años⁵⁴, que ha tenido una evolución favorable, manteniéndose euglicémico y libre de recibir insulina hasta su seguimiento actual de 38 meses; no obstante, no estuvo exento de complicaciones graves y necesita inmunosupresión agresiva. Por lo menos hasta ahora los riesgos y los costos inherentes a la cirugía y a la inmunosupresión permanente no superarían a los potenciales beneficios.

El trasplante de islotes pancreáticos disminuye drásticamente los riesgos quirúrgicos ya que se realiza a través de una infusión de islotes por vía portal para alojarlos en el hígado del receptor.

Artículo por Invitación

El año 2000 se publicó un estudio, "Edmonton Protocol", que cambiaría las perspectivas del trasplante; este modificó el procedimiento anterior aumentando la masa de trasplante a 11.000 equivalentes de islotes/kg de peso (2 ó 3 donantes) e instalando un protocolo de inmunosupresión libre de esteroides, lo que mejoró significativamente los resultados dentro del primer año⁵⁵. Los escasos efectos indeseados de los nuevos protocolos de inmunosupresión hacen factible el trasplante de islotes en pacientes en fases precoces de la enfermedad, antes que aparezcan complicaciones microvasculares. Actualmente más del 80 % de los pacientes trasplantados se mantiene sin necesitar insulina a 2 años plazo; sin embargo, a más largo plazo se observa una declinación gradual en la producción de insulina y muchos pacientes necesitan insulina exógena en un plazo variable. Un estudio reciente demostró que a los 3 años sólo un 57% se mantiene independiente de la insulina⁵⁶, en tanto que la mayoría de los pacientes ha perdido la funcionalidad del injerto a los 5 años, con menos de un 10% de ellos manteniendo independencia insulínica⁵⁷; esto indica la necesidad de mayores avances en la preservación de la función de los islotes trasplantados, optimizando la inmunosupresión^{58,59}.

La micro encapsulación de islotes pancreáticos está en etapa de investigación pero se perfila como una posibilidad real de "curar la diabetes". Consiste en una cápsula semipermeable, con un sistema electromecánico que protege y aísla el tejido trasplantado⁶⁰; la característica de ser semipermeable no sólo permite la difusión libre de nutrientes, desechos metabólicos y de insulina producida por los islotes encapsulados, sino que también impide el contacto directo de éstos con las células inmunes y anticuerpos⁶¹. Esta tecnología no requiere inmunosupresión en el huésped y podría funcionar con islotes de origen animal (xenotrasplante), lo que permitiría su producción industrial sin la limitante de encontrar donantes. Los islotes encapsulados tienen la capacidad de censar glucosa y de producir y liberar insulina al medio. Actualmente se trabaja en determinar las mejores técnicas de encapsulación para optimizar la sobrevivencia a largo plazo de los islotes⁶²⁻⁶⁴.

Las células madres son células pluripotenciales, indiferenciadas, con capacidad de autorenovación y también generación de otras células idénticas. Son las responsables de la regeneración de todos los tejidos en adultos y de la morfogénesis de los tejidos de embriones; pueden diferenciarse como células beta capaces de sensor glucosa y producir insulina frente a determinados estímulos. De esta forma la utilización de células madres autólogas (provenientes del cordón umbilical o de la médula ósea del paciente afectado) o heterólogas (de un donante) podría permitir la regeneración de islotes pancreáticos y la producción endógena de insulina⁶⁵. Esta metodología resulta ser atractiva ya que al contrario de lo que ocurre en trasplantes de órganos sólidos, el de células hematopoiéticas sólo requiere inmunosupresión limitada de 3 a 6 meses. Un protocolo iniciado en Brasil a fines

del año 2003 ha mostrado resultados esperanzadores⁶⁶, pero otro estudio actualmente en curso en la Universidad de Florida (Gainesville), USA, de niños con DM1, con trasplante autólogo de células de cordón umbilical, no ha mostrado diferencias en las dosis diarias de insulina ni en la disminución del péptido-C, con los DM1 no trasplantados a un año de seguimiento.

En resumen, las estrategias tanto para el tratamiento como la prevención de la diabetes en sujetos susceptibles, actualmente se enfocan al uso de medicamentos efectivos en otras enfermedades humanas autoinmunes, contemplando el uso de tratamientos combinados, de inmunomodulación, inmunosupresión selectiva y regeneración de las células beta remanentes. Por ejemplo, frente a un inicio de DM1 se podría inducir una inmunosupresión selectiva con anticuerpos anti-CD3, posteriormente se podría inducir tolerancia a un determinado antígeno como insulina o GAD para posteriormente generar una hiperplasia o regeneración de los islotes sobrevivientes con incretinas. Es fácil imaginar el costo que tendría una estrategia como la señalada.

En ratones NOD, numerosas intervenciones son más efectivas cuando se realizan antes del debut de la diabetes. Por otro lado diversos estudios han identificado poblaciones de niños y jóvenes con autoanticuerpos presentes y alto riesgo de desarrollar diabetes. El dilema ético radica en cuando intervenir; por ahora sólo se han autorizado en este grupo de pacientes intervenciones de bajo riesgo, reservando cualquier terapia de riesgo para aquellos que ya han desarrollado hiperglicemia, es decir cuando ya han perdido el 80 a 90% de sus células beta. En esta etapa, en general sólo se puede aspirar a preservar dicho remanente con mínimas posibilidades de revertir la enfermedad. A pesar de estas limitaciones existe un gran número de estudios en ejecución cuyos resultados serán la base para las nuevas estrategias de prevención. Lo anterior establece la racionalidad de medidas preventivas que consideran eliminar elementos que actúen como gatillos ambientales, por ser una política muy efectiva y de bajo costo.

Referencias

1. García H, Bolte L. 2009. Etiopatogénesis y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Primera parte. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2 (4): 228-234.
2. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. 1999. Worldwide increase in incidence of type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia; 42: 1395-1403.
3. Eyzaguirre F, Peláez J, Sepúlveda RC, Gaete X, Codner E, et al. 2006. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile. Rev Chil Pediatr 77 (4): 375-381.
4. Barnett H, Eff C, Leslie D, Pyke A. 1981. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia 20: 87-93.
5. Raymond N, Jones J, Swift P, Davies M, Lawrence G, McNally P,

Artículo por Invitación

- et al. 2001. Comparative incidence of Type I diabetes in children aged under 15 years from South Asian and White or Other ethnic backgrounds in Leicestershire, UK, 1989 to 1998. *Diabetologia* 44: B32-36.
6. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler G, et al. 2004. Communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 140: 882-886.
 7. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. 2008 *Ann N Y Acad Sci* 1150: 1-13.
 8. Bosi E, Molteni L, Radaelli M, Folini L, Fermo I, Bazzigaluppi E, et al. 2006. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 49: 2824-2827.
 9. Luopajarvi K, Sailahti E, Virtanen S, Ilonen J, Knip M, Akerblom H, et al. 2008. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes* 9: 434-441.
 10. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. 1999. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species *Clin Exp Allergy* 29 (7): 997-1004.
 11. Virtanen S, Kenward M, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, et al. 2006. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 49: 1512-1521.
 12. Ziegler A, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. 2003. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 290: 1721-1728.
 13. Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. 2007. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus: a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115 (8): 502-508.
 14. Wasmuth H, Kolb H. 2000. Cows milk and immune mediated diabetes. *Proc Nutr Soc* 59: 573-579.
 15. Nairn C, Galbraith D, Taylor K, Clements G. 1999. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 509-513.
 16. Von Herrath M. 2009. Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes? The role of virus infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. *Diabetes* 58: 2-11.
 17. Richer M, Horwitz M. 2009. Coxsackie virus infection as an environmental factor in the etiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews* 611-615.
 18. Richardson S, Willcox A, Bone A, Foulis A, Morgan N. 2009. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 52: 1143-1151.
 19. TRIGR Study Group. 2007. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 8 (3): 117-137.
 20. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. 2008. *Ann N Y Acad Sci* 1150: 1-13.
 21. Deluca H, Cantorna M. 2001 Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15: 2579-2585.
 22. Fronczak C, Baron A, Chase H, Collen R, Heather L, Hoffman M, et al. 2003. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 26: 3237-3242.
 23. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M. 2001. Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358: 1500-1503.
 24. Brekke H, Ludvigsson J. 2007. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study *Pediatr Diabetes* 8 (1): 11-14.
 25. Stene L, Joner G. 2003. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, populationbased, case-control study. *Am J Clin Nutr* 78: 1128-1134.
 26. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. 2003. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 52: 1128-1136.
 27. Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. 2008. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 372 (9651): 1746-1755.
 28. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. 2002. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346 (22): 1685-1691.
 29. Skyler J, Krischer J, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer J, Greenbaum C, et al. 2005. Effects of Oral Insulin in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *The Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care* 28 (5): 1068-1076.
 30. Maiese K, Chong Z, Hou J, Shang Y. 2009. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules* 14 (9): 3446-3485.
 31. Bjork E, Kampe O, Karlsson F, et al. 1992. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1574-1576.
 32. Ludvigsson J. 2009. Therapy with GAD in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 307-315.
 33. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler A, Jiménez R. 2009. No Effect of the Altered-Peptide Ligand NBI-6024 on Beta Cell Residual Function and Insulin Needs in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 32 (11): 2036-2040 Epub 2009 Aug 18.
 34. Pozzilli P, Browne P, Kolb H. 1996. Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. *The Nicotinamide Trialist. Diabetes Care* 19 (12): 1357-1363.
 35. Watala C, Kaźmierczak P, Dobaczewski M, Przygodzki T, Bartuś M, Lomnicka M, et al. 2009 Anti-diabetic effects of 1-methylnicotinamide (MNA) in streptozocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep* 61 (1): 86-98.
 36. Alenzi F. 2009. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 8 (1): 11-18.
 37. Kaufman A; Herold K. 2009. Anti-CD3 mAbs for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 302-306.
 38. Herold K, Gitelman S, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, et al. 2005. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3 gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 54: 1763-1769.
 39. Herold K, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W,

Artículo por Invitación

- Gottlieb P, et al. 2009. Immune Tolerance Network ITN007A1 Study Group. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clinical Immunology* 132: 166-173.
40. Owens D., Zinman B, Bolli G. 2003. Alternative routes of insulin delivery. *Diabetic Med* 20: 886-898.
41. Royle P, Waugh N, Deakin M, Philip S. 2004. WITHDRAWN: Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD003890. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD003890.
42. Jankovec Z, Hahn M, Grunder S, Lacigova S, Cechurova D, Krcma M, et al. 2009. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 22. Epub ahead of print
43. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. 2008. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 51 (6): 941-951.
44. Sherr J, Cengiz E, Tamborlane W. 2009. From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 14 (19-20): 973-981.
45. Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Thomas D, Kaufman F. 2007. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes; *Diabetes Care* 30: 1653-1662.
46. Wadwa P, Fiallo R, Vanderwel B, Messer H, Cobry E, Chase P. 2009. *Diabetes Technol Ther.* Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes; 11 Suppl 1: S83-91.
47. O'Connell A, Donath S, O'Neal N, et al. 2009. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52 (7): 1250-1257.
48. Kowalski A. 2009. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diabetes Technol Ther*; 11 Suppl 1: S113-1139.
49. Friedrich M. 2009. Artificial Pancreas May Soon Be a Reality. *JAMA* 301 (15): 1525-1527.
50. Heptulla A, Rodríguez M, Bomgaars L, Haymond W. 2005. The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 54: 1100-1107.
51. Hoogwerf J, Doshi B, Diab D. 2008. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 4: 355-362.
52. Whitehouse F, Kruger F, Fineman M, et al. 2002. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 724-730.
53. Eckhoff E, Sollinger W. 1993. Surgical complications after simultaneous pancreas- kidney transplant with bladder drainage. *Clin Transpl* 9: 185-191.
54. Perosa M, Crescentini F, Antunes I, et al. 2009. Pancreas transplantation alone in children: a case report. *Clin Transplant.* Aug 27. Epub ahead of print.
55. Shapiro M, et al. 2006. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355: 1318-1330.
56. Shapiro M, Lakey R, Ryan A, et al. 2000. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238.
57. Vantygheem C, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. 2009. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 32 (8): 1473-1478.
58. Van Belle T, Von Herrath M. 2008. Immunosuppression in islet transplantation. *J Clin Invest* 118 (5): 1625-1628.
59. Nitta T, Itoh T, Matsuoka N, et al, 2009. Prevention of early loss of transplanted islets in the liver of mice by adenosine. *Transplantation* 88 (1): 49-56.
60. Gimi B, Kwon J, Kuznetsov A, et al. 2009. A Nanoporous, Transparent Microcontainer for Encapsulated Islet Therapy. *J Diabetes Sci Technol* 3 (2): 297-303.
61. Lin C, Anseth S. 2009. Glucagon-like peptide-1 functionalized PEG hydrogels promote survival and function of encapsulated pancreatic beta-cells. *Biomacromolecules* 10 (9): 2460-2467.
62. Huh H, Lee I, Kim Y, et al. 2009. Functional improvement of pig islet with exocrine encapsulation. *Transplant Proc* 41 (1): 323-325.
63. Koo K, Kim C, Wee M, et al. 2008. Experimental microencapsulation of porcine and rat pancreatic islet cells with air-driven droplet generator and alginate. *Transplant Proc* 40 (8): 2578-2580.
64. Qi M, Strand L, Morch Y, et al. 2008. Encapsulation of human islets in novel inhomogeneous alginate-ca²⁺/ba²⁺ microbeads: in vitro and in vivo function. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 36 (5): 403-420.
65. Voltarelli C, Couri E. 2009. Stem cell transplantation for type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 1: 4.
66. Voltarelli C, Couri E, Stracieri B, et al. 2008. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Type 1 Diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1150: 220-229.