



Dr. Ángel Rebollo Román.

FEA en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).



Inmunidad en el diagnóstico temprano de la diabetes tipo 1 y estrategias terapéuticas

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la que se produce un ataque a las células beta del páncreas por parte del propio organismo. Estas células se encargan de producir insulina, por lo que su destrucción lleva a una falta de esta hormona, lo cual impide la utilización de la glucosa por parte del organismo. Sin embargo, la DM1 comienza mucho antes de que se constate esta falta de insulina.

EVOLUCIÓN DE LA DM1

Existe una **predisposición genética** para padecer DM1 dada principalmente por el *human leukocyte antigen* (HLA) tipo 2. Sobre esta predisposición genética actúa un desencadenante ambiental no bien conocido que inicia el proceso autoinmune. Es a partir del inicio de este **ataque autoinmune** cuando comienza la DM1 y en ella podemos distinguir varias fases:

Fase 1: autoinmunidad positiva

El proceso de autoinmunidad que da lugar a la DM1 es un proceso de ataque celular por parte de los linfocitos T. La detección de **autoanticuerpos** frente a las células beta pancreáticas indican que el sistema inmunológico está reaccionando frente a ellas incluso antes de que aparezcan síntomas relacionados con la falta de insulina.

Existen cuatro autoanticuerpos que van a alertar de este ataque autoinmune:

- Frente a la insulina (IA).
- Frente a la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD).
- Frente a la tirosinofosfatasa 2 (IA-2A), una proteína de membrana de las células beta.
- Frente al transportador 8 del zinc (ZnT8).

El riesgo de progresión a fases más avanzadas de la DM1 dependerá de:

- El tipo de autoanticuerpo que sea positivo: la positividad en anticuerpos anti IA-2A implica mayor riesgo de progresión que la positividad que para anticuerpos antiGAD o anti-IA2.
- El título de anticuerpos: a mayor título mayor riesgo.
- El número de autoanticuerpos que sean positivos: cuantos más autoanticuerpos mayor riesgo.

Fase 2: disglucemia

El paso a la fase 2 de la DM1 se produce cuando además de la autoinmunidad pancreática aparece una disglucemia, entendida

como una alteración en los niveles de glucosa no tan marcada como la que ocurre en el diagnóstico clínico de la DM.

Fase 3: diagnóstico clínico de DM1

Cuando se alcanzan los criterios clínicos diagnósticos de DM1 se alcanza la fase 3. Las últimas guías de la Sociedad internacional de diabetes pediátrica y del adolescente (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) distinguen dos fases: la fase 3A cuando el paciente permanece asintomático y no requiere insulina, y la fase 3B donde ya es necesario el uso de la insulina.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

De forma tradicional la DM1 se ha tratado con terapia sustitutiva de insulina, bien con multidosis con plumas precargadas o mediante sistemas de infusión de insulina. Esta estrategia no ataja el problema subyacente de autoinmunidad que origina la DM1. La evolución en el conocimiento fisopatológico de la DM1 ha abierto la puerta al tratamiento en fases preclínicas para frenar la autoinmunidad y **conservar la función** de las células beta pancreáticas.

Inicialmente se probaron agentes inmunosupresores clásicos (ciclosporina, azatioprina, prednisona) pero esta estrategia se detuvo al comprobar que los efectos secundarios de la inmunosupresión eran mayores que los beneficios obtenidos.

Fase 1

Al detectar individuos la fase 1, el objetivo es evitar la aparición de disglucemia. Las estrategias probadas en esta fase han intentado inducir **tolerancia inmunológica**, usando alguno de los principales autoantígenos. Dentro de las estrategias se han utilizado la insulina oral o intranasal y el antígeno GAD65, aunque hasta el momento los resultados obtenidos no han sido concluyentes.

Fases 2 y 3

Cuando nos encontramos con personas en fase 2, el tratamiento debe evitar la aparición de DM1 clínica. En la fase 3 el objetivo no es tan claro. Algunos autores sugieren frenar la reducción del péptido C; otros proponen que las personas dejen de necesitar »

LA EVOLUCIÓN
EN EL CONOCIMIENTO
FISOPATOLÓGICO
DE LA DM1
HA ABIERTO
LA PUERTA
AL TRATAMIENTO
EN FASES
PRECLÍNICAS
PARA FRENAR
LA AUTOINMUNIDAD
Y CONSERVAR
LA FUNCIÓN
DE LAS CÉLULAS
BETA PANCREÁTICAS

**TEPLIZUMAB,
UN ANTICUERPO
MONOCLONAL
FRENTA AL CD3,
ES EL PRIMER
FÁRMACO APROBADO
EN EE.UU.
PARA RETRASAR
LA PROGRESIÓN
DE LA FASE 2
A LA FASE 3
EN MAYORES
DE 8 AÑOS**



» insulina o la reduzcan y otros que se reduzca la HbA1c.

Gran parte de los fármacos probados en fase 2 también se estudian en fase 3, ya que el objetivo común de ambas fases es **frenar la destrucción de la célula beta**.

TERAPIAS FRENTA A CD3

CD3 es un antígeno de la superficie de los linfocitos T que forma parte del complejo receptor de estos linfocitos. Al bloquear-

lo se inhibe la activación de los linfocitos T autorreactivos y la destrucción de las células beta pancreáticas.

Teplizumab, un anticuerpo monoclonal frente al CD3, es el primer fármaco aprobado en EE.UU. para retrasar la progresión de la fase 2 a la fase 3 en mayores de 8 años.

Los ensayos clínicos que permitieron su aprobación demostraron que la mediana de progresión a fase 3 de quienes reci-

bieron teplizumab de forma intravenosa durante 14 días se producía 2 años después que quienes recibieron placebo.

Otro antiCD3 probado en esta fase ha sido oteelixizumab.

En el grupo de terapias que actúan sobre linfocitos T podemos señalar a la timoglobulina, ya probada en las terapias antirrechazo de trasplante y capaz de eliminar linfocitos T reduciendo así la autoinmunidad. »

» Terapias frente a linfocitos B

Los linfocitos B sirven como células presentadoras de antígenos y actúan produciendo anticuerpos. Uno de los fármacos probados en fase 3 con resultados limitados ha sido el rituximab. Esta molécula se une al antígeno CD20, presente en la superficie de los linfocitos B, dando lugar a la destrucción de estos linfocitos y reduciendo la producción de autoanticuerpos.

Terapias basadas en citoquinas

Las citoquinas son mediadores de la interacción entre el sistema inmunológico y las células pancreáticas.

Existen citoquinas que promueven la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina 1 (IL-1), o la IL-6. En estos casos las terapias buscan inhibir estas citoquinas proinflamatorias como etanercept o golimumab (inhibidores de TNF α), anakinra (inhibidor de IL-1) o tocilizumab (bloqueador IL-6).

Muchas citoquinas ejercen su actividad inflamatoria cuando al unirse a su receptor mandan una señal intracelular a través de la ruta de señalización celular de la janus quinasa (JAK). Por ello, hay otras terapias que se han centrado en inhibir esta vía de señalización intracelular de inflamación. Aquí cabe destacar los resultados de baricitinib así como otras moléculas en estudio como abrocitinib y ritlecitinib.

Efectos secundarios

El uso de todas estas terapias no está exento de efectos secundarios. Además de las posibles reacciones locales, los efectos adversos más frecuentes son el mayor riesgo de infecciones o la reactivación de infecciones latentes.

CUESTIONES SIN RESOLVER Y TERAPIAS FUTURAS.

El tratamiento de la DM1 en fases preclínicas plantea cuestiones pendientes de resolver: queda por determinar cuándo es »

» el **momento idóneo** de administración de estas terapias, saber si la **combinación de terapias** o la administración periódica de éstas puede mejorar los resultados o conocer qué **perfil de paciente responde mejor**.

Hay otras terapias en estudio como las que utilizan **plásmidos** para transferir ADN que codifique proteínas que favorezcan la tolerancia a autoantígenos y modulen la respuesta inmunitaria o el **trasplante** de islotes pancreáticos en vectores encapsulados que evitan la necesidad de inmunosupresión. Otro campo por explorar es el uso de la terapia con células T con receptores quiméricos de antígenos (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*, **CAR-T**). En esta terapia se modifican genéticamente los linfocitos T del propio paciente para que ataquen de forma más efectiva un objetivo, que en el caso de las enfermedades autoinmunes como la DM1, serían los linfocitos T autorreactivos. **D**

CONCLUSIÓN

El mayor conocimiento de la DM1 ha abierto una nueva posibilidad de tratamiento en las fases preclínicas de la enfermedad con el objetivo de reducir la destrucción de las células beta y evitar la dependencia de insulina exógena.

El foco del tratamiento se está moviendo desde una prevención terciaria, que administre la insulina que ya no se produce, a un enfoque de prevención primaria que evite que se llegue a un déficit de producción de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, 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(6):529-545. doi:10.1159/000543035
- Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, Biru N, Brusko TM, Walker LSK. The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):435-451. doi:10.1038/s41577-023-00985-4
- Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2024;67(9):1731-1759. doi:10.1007/s00125-024-06205-5
- Narayan K, Mikler K, Maguire A, Craig ME, Bell K. The Current Landscape for Screening and Monitoring of Early-Stage Type 1 Diabetes. *J Paediatr Child Health*. Published online February 20, 2025. doi:10.1111/jpc.70016
- O'Donovan AJ, Gorelik S, Nally LM. Shifting the paradigm of type 1 diabetes: a narrative review of disease modifying therapies [published correction appears in *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jan 28;15:1548761. doi: 10.3389/fendo.2024.1548761.]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1477101. Published 2024 Nov 6. doi:10.3389/fendo.2024.1477101