

## Prediabetes en el niño

### *Aurre-diabetoa haurraren gan*

L. Castaño, I. Rica

Sección de Endocrinología Pediátrica,  
Departamento de Pediatría. Grupo de  
Investigación en Endocrinología y  
Diabetes. Unidad de Investigación.  
Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

*Correspondencia:* Luis Castaño

Endocrinología Pediátrica, Unidad de  
Investigación, Hospital de Cruces, 48903  
Baracaldo (Vizcaya)

#### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) es una enfermedad autoinmune que cursa con la destrucción de las células pancreáticas productoras de insulina. Existe una predisposición genética para su desarrollo, sobre la que inciden factores ambientales aún no establecidos totalmente<sup>(1,2)</sup>.

En la historia natural de la DMID podemos definir una fase anterior al inicio clínico de la enfermedad, denominada «prediabetes», en la que ya existe actividad inmunológica frente a péptidos pancreáticos, y que se acompaña de la destrucción progresiva de las células beta, lo que conlleva la disminución gradual de la secreción insulínica<sup>(1,2)</sup>. Cuando la DMID se hace clínicamente manifiesta se ha destruido de forma irreversible ya prácticamente la totalidad de las células beta de los islotes pancreáticos.

Actualmente el tratamiento disponible para la DMID en fase clínica es sólo sustitutivo y nunca curativo; sin embargo, el avance experimentado en los últimos años en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad abre nuevas expectativas para su «prevención» en base a la detección precoz del proceso autoinmune en personas con alto riesgo de padecer la diabetes, o sea, en la fase de prediabetes.

A continuación revisaremos aspectos etiopatogénicos de la diabetes tipo I implicados en su diagnóstico precoz y la situación actual de la intervención sobre el sistema inmune con el fin de prevenir el desarrollo de la enfermedad.

#### DIAGNÓSTICO PRECOZ DE DIABETES

Hoy en día disponemos de tres tipos de parámetros que nos permiten estimar de forma cuantitativa el riesgo de pade-

cer una DMID: marcadores genéticos, inmunológicos y metabólicos. El análisis de estos factores conjuntamente nos puede permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad antes de la aparición de los síntomas y signos característicos de la misma.

#### **Marcadores genéticos**

La DMID se desarrolla sobre una base genética, siendo su incidencia mucho más frecuente en familiares de primer grado de pacientes con DMID que en la población general. La herencia de susceptibilidad a diabetes tiene una base poligénica (Tabla I)<sup>(3)</sup> y como posibles genes que confieren susceptibilidad destacan, en primer lugar, algunos situados en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o región HLA en el hombre, en particular los genes del HLA que codifican moléculas de clase II<sup>(3, 4)</sup>.

El CMH está situado en el brazo corto del cromosoma 6, abarcando unas 3.500 kilobases, conteniendo genes que codifican proteínas ampliamente polimórficas e implicadas en la respuesta inmune, y que se han clasificado como moléculas de clase I (A, B, C) y de clase II (DR, DQ y DP). Además existen genes de clase III que regulan la síntesis de proteínas del sistema del complemento (C2, C3 y factor Bf properdina) de moléculas relacionadas con el transporte peptídico y de otros sistemas enzimáticos (genes TNF, TAP, LMP, RING, etc.). En general, los diferentes genes de la región HLA se transmiten a la descendencia en bloque, y cada bloque de genes de uno de los cromosomas constituye un «haplotipo» (materno o paterno). Además esta transmisión se realiza en «desequilibrio de ligamiento», no segregándose de forma independiente cada uno de los genes, sino transmitiéndose los distintos polimorfismos ligados entre sí (por ej.: frecuentemente el B8 se transmite asociado al DR3 y éstos al DQbeta 0501, o sea, B8-DR3-DQbeta0501).

Todavía no se han identificado los genes de la región HLA responsables de la DMID. Existen, sin embargo, múltiples estudios que ponen de manifiesto la asociación de la DMID con el haplotipo de HLA DR4 y/o DR3. La prevalencia de DR3 y/o DR4 en la población diabética caucásica alcanza el 95%, apareciendo sólo en el 50-60% en la población general<sup>(3-6)</sup>; por el contrario, se observa una relación inversa entre la DMID y las moléculas HLA DR5 y DR2 (excepto DR2 AZH). La utilización de técnicas moleculares para el estudio de la región HLA ha demostrado un papel muy notorio en el grado de susceptibilidad o protección a la DMID a los genes HLA DQ. Así, parece muy importante el aminoácido que ocupa la posición 57 de la cadena DQ beta, de forma que la presencia del aminoácido, «ácido aspártico», en esta localización confiere protección a la enfermedad, y su ausencia (con presencia de valina, serina, etc.) se acompaña de susceptibilidad a padecerla<sup>(7)</sup>. Más recientemente se ha atribuido un papel de riesgo similar a la presencia del aminoácido «arginina» en posición 52 de la cadena DQ alfa (o protección de la enfermedad en su ausencia)<sup>(3,8,9)</sup>. Aunque inicialmente la asociación de los genes HLA DQ con la diabetes tipo I se atribuyó a un «desequilibrio de ligamiento» con los genes DR, distintos autores coinciden en señalar un riesgo independiente de ambos genes DR y DQ a la enfermedad<sup>(10)</sup>. Por el contrario, existen también asociaciones de la DMID con algunas formas polimórficas de las moléculas HLA de clase I (por ej.: B8, B44) o de clase III (por ej.: BfF1), sin bien su relación con la enfermedad está menos clara, y en estos casos sí parece debida a un desequilibrio del ligamiento de estos genes con los de clase II.

La relación entre DMID y algunos haplotipos concretos de genes de la región HLA podría conllevar un cambio funcio-

nal en las proteínas codificadas por dichos genes. Estas proteínas intervienen en la presentación de antígenos al sistema inmune, y en función de la variante polimórfica HLA que cada persona herede existe la capacidad de presentar o no determinados antígenos concretos. Según esto podríamos implicar la «presentación antigénica» como eslabón importante en la patogenia de la DMID. Los péptidos antigénicos presentados por las moléculas HLA pueden ser autoantígenos o tratarse de moléculas extrañas que evocan reactividad cruzada por mimetismo molecular. La presentación de péptidos propios al sistema inmune es un fenómeno fundamental que se desarrolla en etapas tempranas de la vida; un estudio más detallado de esta fase puede ser decisivo para la comprensión de la diabetes y otros procesos autoinmunes.

Por otra parte, los genes HLA pueden influir en la inmunorreactividad contra autoantígenos y otras moléculas extrañas mediante su influencia en el desarrollo o en la función de los linfocitos B o T.

Mediante técnicas de cálculo de la contribución genética en enfermedades poligénicas, se ha estimado en un 60% el riesgo genético en la DMID asociado al HLA. Por ello, existen además otros genes fuera

de la región HLA implicados en su patogenia (Tabla I)<sup>(3)</sup>. Estudios recientes muestran una región situada en el brazo corto del cromosoma 11, que incluye diferentes genes (gen de la insulina, del IGF, etc.), propuesta como región candidata a favorecer una susceptibilidad o protección frente a la DMID. Estudios preliminares muestran que una área polimórfica situada próxima al gen de la insulina (área «VNTR») podría ser la implicada en esta susceptibilidad<sup>(3,11)</sup>. Además de estos genes y de aquellos de la región HLA, otros genes se están asociando con el desarrollo de la enfermedad. Los resultados son aún preliminares y necesitan confirmación.

En resumen, el riesgo a padecer DMID entre familiares de primer grado es 10 veces superior al de la población general. Un gemelo homocigoto tiene hasta el 50% de posibilidades de desarrollarla si su gemelo está afecto. El riesgo entre hermanos en general, sin basarnos en una mayor o menor similitud genética, alcanza el 6%<sup>(6)</sup>.

#### Marcadores inmunológicos

La infiltración de los islotes pancreáticos por células mononucleares en la diabetes tipo I (insulinitis) fue la primera evi-

TABLA I GENES IMPLICADOS EN LA SUSCEPTIBILIDAD A DIABETES TIPO I, Y SU LOCALIZACIÓN EN LOS CROMOSOMAS

Locus	Localización cromosómica	Gen implicado
IDDM1	6p21	HLA
IDDM2	11p15	Insulina
IDDM3	15p26	-
IDDM4	11q13	-
IDDM5	6q24-q27	-
IDDM7	2q31-q33	¿IL1R1?
IDDM8	6q25-q27	-

p = brazo corto; q = brazo largo

dencia de la etiopatogenia autoinmune de la enfermedad<sup>(12,13)</sup>. Posteriormente, se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos que reconocen diferentes estructuras de los islotes pancreáticos, o cambios en las subpoblaciones linfocitarias de pacientes al inicio clínico de la enfermedad. La inducción de remisiones transitorias del proceso autoinmune mediante estrategias de inmunointervención ha confirmado el importante papel de la autoinmunidad en la DMID.

Los parámetros inmunológicos humorales o celulares pueden detectarse antes del comienzo clínico de la diabetes, en la fase de «prediabetes», siendo considerados algunos de ellos como marcadores precoces de la enfermedad.

#### *Inmunidad humoral*

Utilizando distintos métodos se ha detectado gran número de autoanticuerpos en el suero de los pacientes con diabetes tipo I (Tabla II), aunque sólo algunos de ellos [anticuerpos antiinsulina (IAA), antiislote (ICA) y anti-GAD] se utilizan hoy en el diagnóstico precoz de la enfermedad<sup>(14)</sup>.

A.- Mediante inmunofluorescencia indirecta sobre cortes de páncreas humano del grupo 0 se determinan los «ICA», utilizando una inmunoglobulina anti-IgG como segundo anticuerpo<sup>(15)</sup>. Los ICA se detectan en el 60-80% de los pacientes con DMID al debut, y hasta el 3-5% de los familiares de primer grado, y su valor se expresa en unidades de JDF (Juvenil Diabetes Foundation)<sup>(14)</sup>.

En términos generales, distintos factores están relacionados con el riesgo de desarrollar la enfermedad en aquellos individuos que presentan actividad ICA en su suero. En primer lugar destaca el nivel de anticuerpo; estudios en familiares de primer grado de DMID muestran que ICA superiores a 20 unidades JDF implican un riesgo elevado de desarrollar la enferme-

dad, mientras que resultados inferiores a 10 U JDF no incrementan el riesgo. El estudio Bart's-Windsor demostró que el 100% de los familiares con ICA superiores a 80 U JDF desarrollaron la diabetes en menos de 7 años, disminuyendo el riesgo al 18% en aquellos con ICA menores de 10 U JDF<sup>(16-19)</sup>.

Además del nivel de anticuerpos ICA, son importantes otros factores como el tipo de tinción, o la especificidad de estas inmunoglobulinas. Recientemente se ha demostrado que los ICA incluyen un grupo heterogéneo de inmunoglobulinas que reconoce diferentes moléculas antigénicas de los islotes, de forma que aquellos que confieren riesgo elevado para la enfermedad tienen todo el islote pancreático, reconociendo antígenos de células pancreáticas alfa y beta (patrón de tinción «no restrictivo»)<sup>(20)</sup>. Por otra parte, la presencia en el mismo individuo de otros autoanticuerpos asociados a los ICA, aumenta el riesgo a padecer la enfermedad<sup>(21)</sup>.

Existen otros factores independientes de los autoanticuerpos que hacen variar el riesgo conferido por los mismos, como son la identidad genética entre sujetos, o su edad<sup>(14,22)</sup>. Así, la presencia de ICA superiores a 20 U JDF en gemelos o familiares de primer grado de diabéticos tipo I implica un riesgo de desarrollar la enfermedad

antes de 5 años superior al 50%. Por el contrario, éste es claramente inferior cuando la positividad ICA aparece en la población general<sup>(22)</sup>. Una edad inferior a los 10 años en un familiar de primer grado con ICA elevados aumenta de forma independiente el riesgo<sup>(22)</sup>.

B.- Los «anticuerpos antiinsulina» se determinan mediante radioinmunoensayo<sup>(23)</sup>, siendo positivos en el 50% de los diabéticos tipo I al inicio clínico, y en el 4% de los familiares de primer grado de diabéticos tipo I<sup>(21)</sup>, confiriendo un riesgo a padecer la enfermedad en el plazo de 5 años del 53%. Cuando, además asocian ICA positivos a los IAA, el riesgo aumenta hasta un 77%. Existe una relación inversa entre la presencia y titulación de IAA con la edad, de forma que el 100% de los niños que debutan con una diabetes tipo I muestran IAA, frente al 20% de los que desarrollan la enfermedad con una edad superior a los 15 años<sup>(21)</sup>. Según esto, los autoanticuerpos antiinsulina pueden considerarse un buen marcador, de forma particular en la edad pediátrica.

C.- Los «anticuerpos anti-GAD» reconocen una proteína de los islotes pancreáticos de 64 KD, que es la enzima «decarboxilasa del ácido glutámico»<sup>(24)</sup>. Su positividad en familiares de primer grado constituye también un buen marcador de ries-

**TABLA II** AUTOANTICUERPOS DETECTADOS EN LA DIABETES TIPO I EN EL HOMBRE. LOS CUATRO PRIMEROS SE UTILIZAN EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD

Anticuerpos	Antígeno
Antiinsulina	Insulina/proinsulina
Antiislote	Gangliósido GAD, otros
Anti-GAD	Decarboxil. Ac. glutámico
Anti-ICA512/IA2	Tirosina fosforilasa
Otros:	
Antialbúmina bovina	Péptidos ABBOS
Anti-CPH	Carboxipeptidasa H
Antiproteína 38 kD	?

go elevado para la enfermedad. Por otra parte, se ha observado similitud entre la secuencia de la proteína GAD y otra existente en el virus Coxsackie B4 (proteína PC-2), lo que permite barajar la teoría de una activación inmune cruzada frente a ambos péptidos<sup>(25)</sup>.

La autoinmunidad frente a la proteína GAD es heterogénea; es posible obtener péptidos de diferentes tamaños moleculares (50, 40 y 37 KD) tras dirigir la proteína con tripsina, y éstos son reconocidos por los anticuerpos anti-GAD, aunque el valor predictivo positivo más alto de desarrollar la DMID lo confieren los autoanticuerpos que reconocen el fragmento de 37 KD<sup>(26,27)</sup>.

D.- Recientemente se ha asociado a la diabetes la presencia de anticuerpos anti-proteína IA2 o ICA 512, que corresponde a una tirosina fosforilasa pancreática. Datos preliminares orientan su valor, igual que los anteriores, como marcador precoz de la enfermedad<sup>(28)</sup>.

El orden de aparición de los diferentes autoanticuerpos en los pacientes prediabéticos todavía no se ha establecido claramente. Teóricamente, debería existir un péptido inicial desencadenante de la respuesta autoinmune; secundariamente, la destrucción celular dejaría otros antígenos propios expuestos al sistema inmune, lo que provocaría una reacción inmune generalizada. En diabéticos se observan autoanticuerpos detectados frente a otras moléculas en diabéticos y personas con riesgo de desarrollar la enfermedad (Tabla II), pero las técnicas para su determinación deben ser depuradas antes de que sea posible su uso como marcadores de riesgo en estudios poblacionales.

Merece especial atención en el marco pediátrico la detección de «anticuerpos anti-albúmina bovina» observados en pacientes con DMID en el inicio clínico, y en población de riesgo para la enfermedad. Estos anticuerpos reconocen un fragmen-

to de la albúmina bovina denominado péptido «ABBOS», y una molécula de 69 KD presente en las células del islote pancreático<sup>(29)</sup>. Estos hallazgos, unidos a la observación en estudios epidemiológicos de una relación de la duración de la alimentación materna y el desarrollo de DMID, han hecho suponer una implicación fisiopatológica de la alimentación en etapas tempranas de la vida, con el desarrollo posterior de la autoinmunidad pancreática en personas con susceptibilidad genética<sup>(30)</sup>. La hipótesis contemplaría que una exposición precoz a la leche de vaca podría causar una sensibilización inmunológica y el desarrollo de «células T memoria» frente al péptido «ABBOS». Posteriormente estos linfocitos estarían implicados en la producción de autoanticuerpos pancreáticos. Según esta hipótesis la lactancia materna tendría un papel protector<sup>(29,30)</sup>.

#### *Inmunidad celular*

Además de las alteraciones humorales, existen en el inicio de la fase clínica de la DMID linfocitos T activados en sangre periférica y en el infiltrado pancreático<sup>(12,13,31)</sup>. Hay clones linfocitarios específicos hasta en el 74% de los diabéticos que reconocen una proteína de los gránulos de secreción de los islotes con un peso molecular de 38 KD<sup>(32)</sup>. Sin embargo, el papel de los linfocitos T como marcadores del proceso inmune en la DMID aún no está claramente definido.

#### *Marcadores metabólicos*

La fase de prediabetes se caracteriza por una agresión autoinmune de las células beta pancreáticas, que va disminuyendo la capacidad funcional de las mismas. Existen distintas pruebas para estudiar la función metabólica del páncreas (sobrecarga oral e intravenosa de glucosa, sobrecarga con glucagón, etc.). La utilidad e información de cada una de ellas es dife-

rente. Así, la sobrecarga oral de glucosa se utiliza como criterio metabólico en el diagnóstico de diabetes. Sin embargo, para valorar la secreción insulínica, y de forma indirecta la masa residual de células beta, en la fase de prediabetes la prueba más utilizada, por su sensibilidad para detectar mínimas alteraciones, es la «sobrecarga intravenosa de glucosa» (IVGTT)<sup>(33-36)</sup>.

La IVGTT nos permite cuantificar la secreción pancreática de insulina o también valorar el aclaramiento plasmático de la glucosa administrada (índice «Kg»). Se han descrito varios métodos para cuantificar la secreción insulínica; de ellos el marcador mayoritariamente utilizado es la respuesta insulínica en la «fase precoz de secreción», considerado como la suma de las insulíneas obtenidas en los minutos 1' y 3', después de finalizada la administración intravenosa de 0,5 g/kg de glucosa (este parámetro es un marcador metabólico sensible de la disminución funcional de las células B pancreáticas). El aclaramiento de glucosa se evalúa con índice «Kg» que mide el descenso de los niveles de glucemia plasmáticos a lo largo de una hora, reflejando con ello de forma indirecta la secreción de insulina.

La IVGTT tiene algunas limitaciones en relación con la reproducibilidad de la prueba y con la estandarización de los valores normales<sup>(33,35,36)</sup> que varían en función de factores como el sexo, la edad, o el estadio puberal. Por ello, es importante realizarla siguiendo de manera estricta las pautas recomendadas (Tabla III), y disponiendo de valores propios de normalidad para cada población y centro de estudio.

Una disminución de la secreción precoz de insulina detectada con la IVGTT es un marcador sensible pero poco específico de DMID; sin embargo, su valor como marcador de riesgo para la enfermedad aumenta notablemente cuando se asocia a la presencia de autoanticuerpos antiislotes pancreáticos<sup>(34)</sup>. Así, en población de riesgo para

TABLA III P PROTOCOLO DE LA SOBRECARGA INTRAVENOSA DE GLUCOSA <sup>(33)</sup>.

---

<b>Preparación:</b>	Tres días de dieta rica en hidratos de carbono. Actividad física normal.
<b>Ayuno:</b>	Entre 10 a 16 horas antes de la prueba.
<b>Comienzo de la prueba:</b>	Entre las 7,30 y 10,00 horas.
<b>Dosis de glucosa:</b>	0,5 g/kg, hasta un máximo de 35 g.
<b>Concentración de glucosa:</b>	Solución al 25%.
<b>Infusión:</b>	Intravenosa, manual o con bomba, cronometrada, para asegurar una infusión constante.
<b>Duración de la infusión:</b>	Tres minutos +/- 15 segundos.
<b>Recogida de muestras:</b>	Dos basales (-10 y 0 antes de la infusión y +1, +3, +5, +7, +10, +15 minutos después de finalizada la infusión de glucosa (para insulinemia y glucemia). Si se desea calcular el índice «Kg» continuar con +15, +20, +30, +40, +50, +60 (para glucemia).

---

DMID, con ICA elevados, una disminución de la secreción insulínica a cifras inferiores al percentil 1, tiene un valor predictivo positivo de desarrollar diabetes antes de 4 años del 88%<sup>(34)</sup>.

#### **Metodología en los estudios de prediabetes**

Actualmente, la realización de estudios de prediabetes tiene limitaciones prácticas, en base a problemas de tipo metodológico y económico. La tecnología de estudio puede presentar variabilidad, por lo que está indicada una correcta estandarización de los parámetros incluidos en el estudio<sup>(37)</sup>, así como su utilización en grupos poblacionales amplios. Por otra parte, en función de limitaciones económicas, actualmente en la mayor parte de los países desarrollados se limita el estudio a grupos de población de riesgo, fundamentalmente familiares de primer grado, o pacientes con otras enfermedades autoinmunes, etc., siendo muy difícil todavía extrapolar la experiencia obtenida en estos grupos (en función de riesgos conferidos por diferentes marcadores) a la población general.

Generalmente, los estudios se inician con la determinación de marcadores autoinmunes (ICA, IAA, anti-GAD), y en aquellas personas con autoinmunidad confir-

mada se practican estudios genéticos y metabólicos<sup>(38)</sup> (Fig. 1). No debemos olvidar que el 90% de los nuevos diabéticos no tiene antecedentes familiares de la enfermedad, por lo que esta estrategia está aún limitada a un grupo pequeño de la población; sin embargo, es de esperar que en un futuro próximo, si nos planteamos la prevención global de la DMID, se deberá comenzar quizá por los estudios genéticos, seleccionando así la población con susceptibilidad genética a DMID, y sobre este grupo, posteriormente y de forma periódica, se estudiarían los marcadores inmunológicos y metabólicos. No obstante, el análisis de resultados y la atribución de riesgo a la enfermedad debe hacerse de forma global y considerando todos los parámetros disponibles (Fig. 1).

#### ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN INMUNE EN LA FASE DE PREDIABETES TIPO I

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia autoinmune de la diabetes tipo I, junto con las limitaciones observadas en el tratamiento sustitutivo con insulina realizado en los diabéticos tipo I (por ejemplo, la aparición de complicaciones agudas

y crónicas) ha planteado en los últimos años la búsqueda de estrategias dirigidas a prevenir el desarrollo de la enfermedad, basándonos en una actuación más fisiopatológica, o sea, la intervención sobre el sistema inmune.

Estudios de inmunointervención en modelos animales de diabetes (ratón NOD y rata BB) han permitido prevenir el desarrollo de la enfermedad. En el hombre los ensayos iniciales de inmunointervención se realizaron en diabéticos al inicio clínico de la enfermedad, consiguiendo con algunas de estas estrategias, como la ciclosporina, frenar parcialmente el proceso autoinmune, y obtener remisiones de la enfermedad, aunque éstas fueron sólo transitorias<sup>(39)</sup>. La efectividad limitada de estos ensayos se atribuyó al grado avanzado de destrucción pancreática que existe ya en un paciente cuando la DMID se hace clínicamente manifiesta<sup>(40)</sup>. Por ello, se ha planteado que quizás una actuación más precoz, o sea, en la fase de prediabetes, pudiera resultar más eficaz.

Distintas estrategias de intervención en la prediabetes se están planteando hoy en día, y todas ellas actúan sobre alguna de las etapas que completan la activación de la respuesta inmune contra el páncreas<sup>(41,42)</sup>. La elección de un tipo de estrategia u otro depende de la fase en la que se encuentra la enfermedad, bien que exista autoinmunidad pancreática con secreción insulínica normal, o por el contrario, que la reserva insulínica esté ya disminuida. Es importante destacar que actualmente las estrategias de intervención en prediabetes se están desarrollando aún en fase de experimentación, y según esto deben estar limitadas por los aspectos éticos inherentes a ensayos clínicos en humanos.

#### **Prevención de la diabetes de tipo nutricional**

El objetivo de este ensayo es evitar la

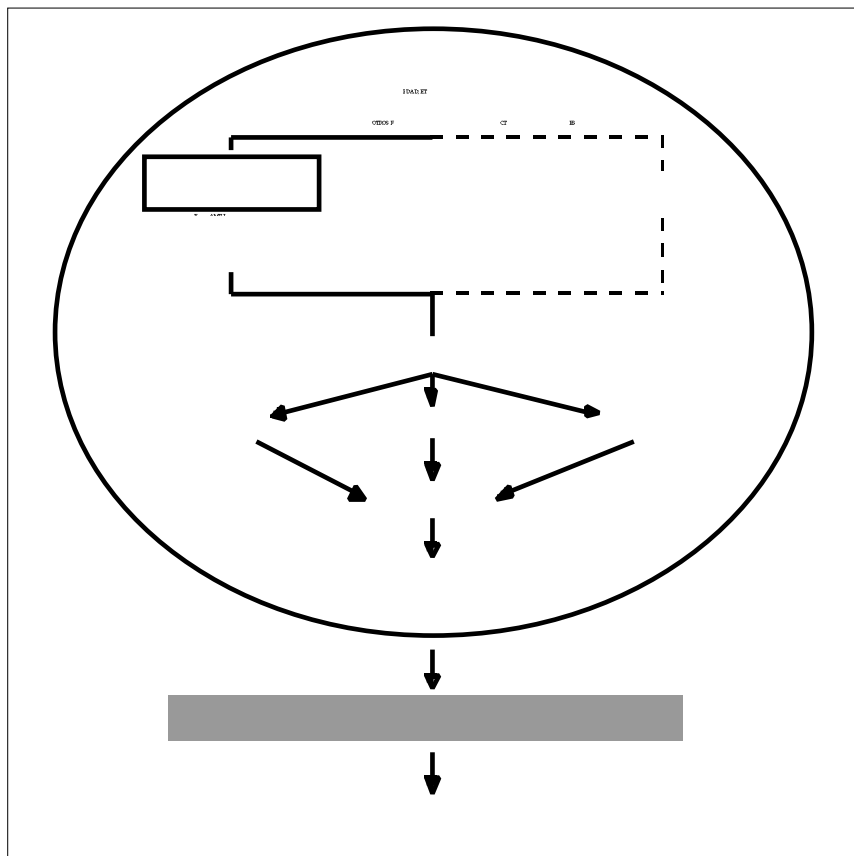


Figura 1. Estrategia de diagnóstico precoz de la diabetes tipo I.

activación del sistema inmune que podría ocurrir en fases precoces de la vida, al contactar con proteínas de la leche de vaca, y más tarde, por una reacción inmune cruzada, dirigirse frente a péptidos de los islotes pancreáticos. Este diseño se ha iniciado en los países Escandinavos planteándose la eliminación de las proteínas de leche de vaca de la dieta durante el primer año de vida; el estudio se realiza en un grupo de familiares de primer grado de pacientes diabéticos tipo I, y sus resultados se valorarán comparando la incidencia de diabetes en este grupo, frente a otro con dieta normal(30).

**Prevención de la diabetes mediante modulación del sistema inmune**

*Nicotinamida*

El mecanismo efector de la respuesta

inmune en la diabetes aún no se ha identificado, pudiendo estar implicados en la destrucción de la célula beta algunos mediadores de la reacción inflamatoria y con capacidad de producir radicales libres (interleuquina I, factor de necrosis tumoral, etc.).

En la diabetes se han utilizado diversas sustancias que eliminan radicales libres, siendo la «nicotinamida» la mejor conocida. La nicotinamida es una vitamina del grupo B que incrementa los niveles intracelulares de la enzima NAD; a dosis superiores la nicotinamida es capaz de favorecer la eliminación de radicales libres. En animales que desarrollan espontáneamente diabetes (ratón NOD y rata BB) se ha demostrado su capacidad protectora en el desarrollo de insulinitis y diabetes(43,44). Su administración en pacientes con DMID

muestra resultados más confusos. La experiencia de su utilización en prediabetes es escasa, aunque parece posible que sea eficaz en fases muy precoces de la enfermedad, cuando se está iniciando la autoinmunidad y la función metabólica pancreática es aún normal. En este sentido, se está realizando actualmente un ensayo clínico multicéntrico, administrando nicotinamida (25 mg/kg/día) en familiares de primer grado de DMID con marcadores inmunológicos de riesgo.

*Insulina*

Dosis altas de insulina subcutánea protegen, en modelos animales de diabetes tipo I, el desarrollo de insulinitis y diabetes(45). Se desconoce su mecanismo de acción, aunque podría estar relacionado con la adquisición de una tolerancia inmune, o con la supresión funcional del islote, disminuyendo la expresión antigénica del mismo. Por otra parte, el tratamiento intensivo con insulina en el inicio clínico de la diabetes tipo I en el hombre, consigue unos períodos de remisión inicial más prolongados.

Todos estos datos han sido el fundamento para plantear el tratamiento con insulina en la fase de prediabetes; actualmente están en marcha varios ensayos clínicos de carácter multicéntrico, con diferentes pautas de administración de insulina en prediabéticos. Los resultados de los estudios piloto son esperanzadores, quizá mostrando su eficacia, al menos, en la prolongación de la fase asintomática de la prediabetes, y posponiendo, por tanto, el inicio clínico de la enfermedad.

*Prevención de la diabetes mediante inducción de tolerancia oral*

La autoinmunidad pancreática, teóricamente podría ser suprimida, induciendo la tolerancia del sistema inmune frente al péptido inicial desencadenante de la misma. Existen estudios que muestran

cómo la administración de autoantígenos por vía oral abole la respuesta autoinmune en distintos modelos experimentales de autoinmunidad (encefalitis, artritis, etc.)<sup>(46)</sup>. Nuevamente, en el ratón NOD la administración oral de insulina disminuye la insulinitis y reduce la incidencia de diabetes<sup>(47)</sup>. Sobre esta línea de actuación se está planificando la utilización de antígenos (insulina, proteína GAD, etc.) capaces de inducir tolerancia oral y modular la autorrespuesta en la diabetes humana. Teóricamente, este tipo de intervención debería plantearse en etapas anteriores a la activación de la respuesta inmune contra la célula B pancreática.

#### Normas para estudios de inmunointervención en prediabetes

- Hoy en día, la actuación en fase de prediabetes está limitada a familiares de primer grado de pacientes con DMID, dado que es sólo en este grupo de individuos donde conocemos el riesgo de diabetes que conlleva la presencia de marcadores inmunológicos o metabólicos.
- La intervención inmune debe realizarse lo más precozmente posible.
- La estrategia ideal estaría basada en una inmunointervención específica para la enfermedad, dirigida a evitar la respuesta autoinmune, o si ésta se ha desencadenado, dirigida a bloquearla. Las terapias disponibles actualmente actúan a diferentes niveles y son la base para conocer mejor los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad, así como en el control definitivo de la misma.
- Debido a su condición de ensayos en fase experimental, deben de realizarse según las normas éticas de ensayos clínicos y, basándonos en el número limitado de pacientes en fase de prediabetes conocida, los estudios deben realizarse en el contexto de ensayos multi-

céntricos y en grupos de trabajo experimentados.

No podemos olvidar que sólo el 10% de los pacientes que presentan diabetes tipo I tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Con los medios actuales de diagnóstico precoz, y dada la eficacia limitada de los estudios de intervención, estamos limitados a la intervención en número reducido de futuros diabéticos. La definición más exacta de la etiopatogenia de la DMID, la mejora en los métodos diagnósticos, y la disponibilidad de estrategias de intervención adecuadas y eficaces permitirá, en un futuro próximo, la actuación sobre la población general, con el fin de prevenir el desarrollo de la DMID.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Castaño L, Eisenbarth GS. Type I diabetes: A chronic autoimmune disease of man, mouse and rat. *Ann Rev Immunol*1990; **8**: 647-679.
- 2 Castaño L, Rica I, Bilbao JR. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995; 1015-1032.
- 3 Bilbao JR, Calvo B, Urrutia I, Castaño L. Bases genéticas de la diabetes tipo I. *Endocrinología* 1996.
- 4 Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type I diabetes. *Immunol Today*1990; **11**: 122-128.
- 5 Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI y cols. A molecular basis for MHC class II associated autoimmunity. *Science*1988; **240**: 1003-1009.
- 6 Thomson G, Robinson W, Kuhner M y cols. Genetic heterogeneity, modes of inheritance and risk estimates for a joint study of caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hum Genet*1988; **43**: 799-816.
- 7 Trucco M. To Be or Not to Be ASP 57: That is the Question. *Diabetes Care*1992; **15**: 705-715.
- 8 Khalil I, Deschamps I, Lepage V, Al-Daccak R, Degos L, Hors J. Dose effect of Cis- and Trans-encoded HLA-DQ alpha/beta heterodimers in IDDM susceptibility. *Diabetes*1992; **41**: 378-384.
- 9 Gutiérrez-López MD, Bertera S, Chantres MT y cols. Susceptibility of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Spanish patients correlates quantitatively with expression of HLA-DQ alpha Arg 52 and HLA-DQ beta non-Asp 57 alleles. *Diabetologia*1992; **35**: 583-588.
- 10 Martínez-Laso J, Vicario JL, Corell A y cols. Exclusive HLA-DQ Factors do not explain susceptibility to insulin-dependent diabetes. *Hum Immunol*1991; **31**: 134-138.
- 11 Lucassen AM, Julier C, Beressi J-P y cols. Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nat Genet*1993; **4**: 305-310.
- 12 Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*1965; **14**: 619-633.
- 13 Foulis AK, Liddle CN, Farwuharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in type I diabetes (insulin dependent) mellitus: A 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia*1986; **29**: 267-274.
- 14 Castaño L. Autoanticuerpos y diabetes mellitus tipo I. *Endocrinología*1993; **40**: 15-24.
- 15 Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune poyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; **2**: 1279-1283.
- 16 Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M y cols. Quantitative islet cell antibody measurement assists in the prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet*1990; **335**: 147-149.
- 17 Kolb H, Dannehl K, Grueneklee D y cols. Prospective analysis of islet cell antibodies in children with type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*1988; **31**: 189-194.
- 18 Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G y cols. Islet cell and other organ-specific auto-antibodies in all children developing type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia*1989; **32**: 387-395.
- 19 Bruning GJ, Grobbee DE, Scheffer GJ y cols. Ten year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* 1989; May: 1100-1102.
- 20 Gianani R, Pugliese A, Bonner-Weir S y cols. Prognostically significant heterogeneity of cytoplasmic islet cell antibodies in relatives of patients with type I diabetes. *Diabetes*1992; **41**: 347-353.
- 21 Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life table analysis of progression to diabetes of anti-insulin antibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes*1990; **38**: 1320-1325.
- 22 Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J y cols. A

- prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *New Engl J Med*1990; **323**: 1167-1172.
- 23 Vardi P, Dib SA, Tuttleman M y cols. Competitive insulin autoantibody RIA: Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type I diabetes mellitus. *Diabetes*1987; **36**: 1286-1291.
- 24 Baekkeskov S, Aanstoot H, Christgau S y cols. Identification of the 64KD autoantigen in insulin dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*1990; **347**: 151-156.
- 25 Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity of two forms of glutamate decarboxylase in insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*1992; **89**: 283-292.
- 26 Christie MR, Vohra G, Champagne P, Daneman D, Delovitch TL. Distinct antibody specificities to a 64-kD islet cell antigen in type I diabetes as revealed by trypsin treatment. *Journal of Experimental Medicine*1990; **172**: 789-794.
- 27 Christie MR, Richard YM, Tun RYM y cols. Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64KD antigen as distinct markers for development of IDDM: Studies with identical twins. *Diabetes*1992; **41**: 782-787.
- 28 Gianani R, Rabin DU, Verge CF y cols. ICA512 autoantibody radioassay. *Diabetes*1995; **44**: 1340-1344.
- 29 Karjalainen J, Martin JM, Knip M y cols. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*1992; **327**: 302-307.
- 30 Virtanen S, Rasanen L, Ylonen K y cols. Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. *Diabetes*1993; **43**: 1786-1790.
- 31 Faustman D, Eisenbarth GS, Daley J, Breitmeyer J. Abnormal T-lymphocyte subsets in type I diabetes. *Diabetes*1989; **38**: 1462-1467.
- 32 Roep BO, Kallan AA, Hazenbos WLW y cols. T-cell reactivity to 38kD insulin-secretory-granule protein in patients with recent-onset type I diabetes. *Lancet*1991; **337**: 1439-1441.
- 33 Bingley PJ, Colman PG, Eisenbarth GS y cols. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care*1992; **15**: 1313-1316.
- 34 Vardi P, Crisa L, Jackson RA y cols. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*1991; **34**: 93-102.
- 35 Carel JC, Boitard C, Bougneres PF. Decreased insulin response to glucose in islet cell antibody-negative sibilins fo type I diabetic children. *J Clin Invest*1993; **92**: 509-513.
- 36 Allen H, Jeffers B, Klingensmith G, Chase PH. First-phase insulin release in normal children. *J Pediatr*1993; **123**: 733-738.
- 37 Lernmark A, Molenaar JL, Van Beers WAM y cols. The fourth international serum exchange workshop to standardize cytoplasmatic islet cell antibodies. *Diabetologia*1991; **34**: 534-535.
- 38 Bingley PJ, Bonifacio E, Gale EA. Can we really predict IDDM? *Diabetes*1993; **42**: 213-220.
- 39 Bougners PF, Carel JC, Castaño L y cols. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *The New England Journal of Medicine*1988; **318**: 663-670.
- 39 Bougneres P, Landais P, Boisson C y cols. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with cyclosporin. *Diabetes*1990; **39**: 1264-1272.
- 40 Bougneres P, Landais P, Boisson C y cols. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with cyclosporin. *Diabetes*1990; **39**: 1264-1272.
- 41 Eisenbarth GS, Verge C, Allen H, Rewers M. The design of trial for prevention of IDDM. *Diabetes*1993; **42**: 941-947.
- 42 Pozzilli P, Signore A, Andreani D. What future for therapeutic prevention of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*1992; **35**: 1093-1095.
- 43 Pozzilli P, Andreani D. The potential role of nicotinamide in the secondary prevention of IDDM. *Diabetes Metab Res*1993; **9**: 219-230.
- 44 Mandrup-Poulsen T, Reimers JJ, Andersen HU y cols. Nicotinamide treatment in the prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res*1993; **9**: 295-309.
- 45 Keller R, Eisenbarth GS, Jackson R. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. *Lancet*1991; **341**: 927-928.
- 46 Weiner HL, Mackin GA, Matsui M y cols. Double-blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science*1993; **259**: 1321-1323.
- 47 Zhang JZ, Davivson L, Eisenbarth GS, Weiner HL. Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. *Proc Natl Acad Sc(USA)* 1991; **88**: 10252-10256.