

## EDITORIAL

## Estado de la prevención de la diabetes mellitus tipo 1: promesas y realidades



## Status of type 1 diabetes mellitus prevention: Promises and realities

Ana M. Wägner<sup>a,b,\*</sup> y Marta Hernández García<sup>c,d</sup><sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España<sup>b</sup> Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España<sup>d</sup> Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida), Universitat de Lleida, Lleida, España

Durante más de 20 años se han destinado numerosos recursos a la identificación de intervenciones para prevenir la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), sin que hasta el momento se haya logrado un avance significativo en su aplicación clínica. El objetivo de este editorial es debatir la situación actual en función de los eventos ocurridos en los últimos 5 años.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) publicó en enero de 2024 una actualización de las directrices para el estudio de fármacos para la prevención y el tratamiento de la DM1<sup>1</sup>. Dichas directrices reconocen los 3 estadios de la DM1<sup>2</sup> y regulan el desarrollo de nuevos fármacos para su prevención, incidiendo en la importancia de que los ensayos clínicos (aleatorizados y controlados frente a placebo) se realicen con fármacos seguros y focalicen la intervención en personas de alto riesgo de desarrollar una diabetes clínica. En el caso de los fármacos inmunosupresores, se enfatiza la necesidad de la farmacovigilancia a largo plazo<sup>1</sup>.

De las múltiples intervenciones evaluadas en los últimos 25 años, ninguna ha demostrado un efecto significativo sobre el desarrollo de diabetes en las personas con riesgo genético de DM1 (prevención primaria). A pesar de los prometedores resultados iniciales, el retraso en la exposición a la proteína de la leche de vaca en recién nacidos con HLA de riesgo de diabetes no demostró retrasar la aparición de los anticuerpos frente a la célula beta, ni el diagnóstico de la DM1<sup>3</sup>. Entre las intervenciones en prevención secundaria (en personas con anticuerpos frente a la célula beta; estadios 1 y 2 de la enfermedad), hasta ahora, únicamente el teplizumab ha demostrado tener algún impacto en el progreso de la enfermedad.

En un pequeño ensayo clínico en población en estadio 2 es decir, con autoinmunidad+ y disglucemia (N = 44 en la rama de tratamiento activo y 32 en la rama placebo), Herold et al. demostraron que, si bien el tratamiento con teplizumab no evitó el avance hasta el estadio 3, sí disminuyó la tasa anual de aparición de diabetes clínica a la mitad, siendo el tiempo medio hasta al diagnóstico de 48,4 meses en el grupo tratado con teplizumab y 24,4 meses en el grupo placebo<sup>4</sup>. La mayoría de los pacientes eran hermanos de personas con DM1, de raza blanca, menores de 18 años y positivos para

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [awagner@dcmq.ulpgc.es](mailto:awagner@dcmq.ulpgc.es) (A.M. Wägner).

3 autoanticuerpos. La mediana de seguimiento fue de 745 dıas (74-2.683). El numero de pacientes incluidos no permitió extraer conclusiones firmes en el analisis de subgrupos, pero se observó una respuesta heterogénea según el haplotipo HLA, el perfil de autoanticuerpos, la edad, el péptido C inicial o los marcadores de estrés de célula  $\beta$ . Tras una mediana de seguimiento de 6,7 años, el 72% del grupo de teplizumab y el 87% del grupo placebo habían progresado a estadio 3<sup>5</sup>. Los efectos secundarios más frecuente fueron la linfopenia (75%) y el *rash* cutáneo (36%). Entre los pacientes con anticuerpos detectables para el virus de Epstein-Barr al inicio del estudio se detectó DNA viral (reactivación) tras la infusión del tratamiento en el 50% del grupo de teplizumab y ninguno en el de placebo<sup>4</sup>. Estos efectos adversos, además de síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos fueron corroborados en un reciente metaanalisis<sup>6</sup>.

En noviembre de 2022, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) autorizó el teplizumab con la indicación de retrasar la aparición de DM1 clínica en las personas mayores de 8 años, en estadio 2 de la enfermedad<sup>7</sup>, lo que se describió como un hito en la DM1<sup>8</sup>. También se plantearon limitaciones logísticas, técnicas y éticas del cribado para identificar los grupos de riesgo<sup>9</sup>, además de los problemas económicos y de equidad asociados al precio de venta del fármaco, superior a los 193.000 USD por tratamiento<sup>10</sup>. A esto hay que añadirle la toxicidad del teplizumab, que requiere de premedicación y vigilancia estrecha, y su forma de administración, mediante infusión endovenosa en 14 dosis en dıas consecutivos<sup>11</sup>.

En abril de 2023, Sanofi adquirió Provention Bio, Inc (empresa desarrolladora del teplizumab) por 2.900 millones de USD<sup>12</sup>, e inició una importante campaña de promoción de su prescripción en EE. UU.<sup>13</sup>. A fecha de redacción de este editorial, el teplizumab no est aprobado en Europa. Por otro lado, la demostración de que una intervención precoz puede ralentizar la progresión de la DM1, ha supuesto un revulsivo para que múltiples entidades trabajen en el desarrollo de otras intervenciones, y existen varias iniciativas europeas que merece la pena mencionar.

A los estudios de historia natural de la DM1, que han proporcionado mayor compresión sobre los factores relacionados con su desarrollo y sobre la heterogeneidad en el mismo, hay que añadir la infraestructura en red focalizada en identificar y ensayar nuevas intervenciones para frenar el desarrollo de la enfermedad. INNODIA nació como un consorcio público/privado financiado con fondos de la Unión Europea. Desde 2022 es una entidad sin ánimo de lucro, cuya misión es facilitar el desarrollo de nuevas curas y tratamientos modificadores de la enfermedad para todas las personas con DM1<sup>14</sup>. Recientemente, se han incorporado a la red varios centros españoles.

Además, se han puesto en marcha varios programas de cribado que evalúan los abordajes más adecuados en cuanto a población diana (familiares de primer grado o población general), edad del cribado, obtención de muestras, definición de los anticuerpos a medir, metodología para su determinación y estrategia de seguimiento de los positivos. DiaUnion1.0, en Dinamarca, estudia familiares de primer grado de personas con DM1<sup>15</sup>, TRIAD, en Suecia, incluye población general<sup>16</sup>. Ambas iniciativas estudian tanto anticuerpos frente a célula beta pancreática, como anti-transglutaminasa y anti-tiroideos. En Italia, el Senado

aprobó una ley en septiembre de 2023 que regula el cribado de la DM1 y la enfermedad celíaca en la población general<sup>17</sup>. En el Reino Unido hay un programa infantil<sup>18</sup>, donde quienes resultan ser positivos son conectados con la red INNODIA, y otro dirigido a cribado de adultos<sup>19</sup>. Todos estos programas están en sus fases iniciales, y sus resultados serán de gran utilidad para definir su aplicabilidad en los sistemas de salud. Para ello, deberán seguir las recomendaciones de la OMS y cumplir con los criterios de Wilson y Jungner que definen un programa de cribado como adecuado: brevemente, la enfermedad debe representar un problema de salud importante, con tratamientos eficaces que la mitiguen, retrasen o en el mejor de los casos la curen; y el proceso de detección debe ser eficaz, aceptable y asequible<sup>20</sup>.

En resumen, aunque la evidencia nueva generada en los últimos 5 años es escasa, las novedades político/legislativas y los actuales programas en desarrollo resultan muy prometedores. No obstante, aún hay mucha incertidumbre en este ámbito, y existen muchas preguntas por responder<sup>21</sup>. Confiamos en que los esfuerzos sean compensados con la identificación de nuevos tratamientos, seguros, que permitan retrasar o prevenir el desarrollo de la DM1 clínica, que tanto impacto tiene sobre la calidad de vida de las personas que la padecen. Mientras, es difícil justificar un cribado poblacional fuera de un proyecto de investigación y, sobre todo, sin un plan claro que ofrecer con los resultados del mismo.

## Bibliografıa

- Guideline on clinical investigation of medicinal products in the prevention and treatment of diabetes (CPMP/EWP/1080/00 Rev.2) European Medicines Agency 2023 [consultado 12 Oct 2024] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf)
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38:1964–74, <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1419>.
- Felton JL, Griffin KJ, Oram RA, Speake C, Long SA, Onengut-Gumuscu S, et al. Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: A systematic review. *Commun Med (Lond)*. 2023;3:130, <http://dx.doi.org/10.1038/s43856-023-00357-y>.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al., Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:603–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1902226>.
- Lled-Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, Clark P, Linsley PS, Long SA, et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2024;134, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI177492>, e177492.
- Buddhavarapu V, Dhillon G, Grewal H, Sharma P, Kashyap R, Surani S. Safety of teplizumab in patients with high-risk for diabetes mellitus type 1: A systematic review. *World J Diabetes*. 2024;15:1793–801, <http://dx.doi.org/10.4239/wjcd.v15.i8.1793>.
- Food and drug administration [consultado 12 Oct 2024] Disponible en: <https://www.fda.gov/media/164864/download>

8. Carvalho T. FDA approves first drug to delay type 1 diabetes. *Nat Med.* 2023;29:280, <http://dx.doi.org/10.1038/d41591-022-00115-y>.
9. Evans-Molina C, Oram R. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:76–7.
10. Beran D, Abidha C, Beaufort C, Lepaske M, Levitt N, et al. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:78–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00384-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00384-9).
11. Food and Drug Administration US. Tzield Full prescribing information. Reference ID: 5079828 FDA [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761183s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761183s000lbl.pdf)
12. Sanofi Press Release: Sanofi completes acquisition of Provention Bio, Inc. 2023 [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-04-27-12-40-19-2656379>
13. Sanofi. It's finally time to get a step ahead. 2024 [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.tzield.com>
14. Innodia. We strive for a world without type 1 diabetes. 2023 [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <http://www.innodia.org>
15. Klæbel JH, Lind A, Hamdan S, Scherman MN, Kristensen F, Antvorskov JC, et al. Screening and monitoring for presymptomatic type 1 diabetes: The DiaUnion project. *Diabetologia.* 2024;SupplA35.
16. Naredi Scherman M, Lind A, Hamdan S, Lundgren M, Svensson J, Pociot F, et al. Home capillary sampling and screening for type 1 diabetes, celiac disease, and autoimmune thyroid disease in a Swedish general pediatric population: The TRIAD study. *Front Pediatr.* 2024;12:1386513, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2024.1386513>.
17. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 15 settembre 2023, n 130: Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica. (23G00140) [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/09/27/226/sg/pdf>
18. The ELSA Study [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <https://www.elsadiabetes.nhs.uk> <<https://www.elsadiabetes.nhs.uk/>>.
19. T1DRA. Type 1 Diabetes Risk in Adults [consultado 12 Oct 2024]. Disponible en: <https://t1dra.bristol.ac.uk>
20. WHO. Screening programs: A short guide. WHO Regional Office for Europe 2020 [consultado 12 Oct 2024] Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330829/9789289054782-eng.pdf>
21. Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Kirstine J, et al. Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes. *Diabetologia.* 2024;67:1731–59, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-024-06205-5>.