

## *Guías de actuación clínica de la diabetes mellitus*

## **Avances en las metodologías preventivas en diabetología**

EDUARDO FAURE NOGUERAS

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.*

### **DIABETES MELLITUS TIPO 1. PATOGENIA**

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad mediada patogénicamente por autoinmunidad, detectable mediante autoanticuerpos: ICA, antiinsulina, GADA, IA<sub>2</sub> y otros. Existe una predisposición genética ligada a un sistema mayor de histocompatibilidad: DQA0501 y DQB0201 (asociados a DR3 y B8), y por otro lado, DQA0301 y DQB0302 (asociados a DR4 y B15); como haplotipo protector se ha objetivado el DQB0602 y el DQA0102 asociado a DR2. Se han descrito alteraciones de los antígenos de expresión de los genes anteriores, como la ausencia de ácido aspártico en el residuo 57 de la cadena β (DQβASP57-) y también con la presencia de lisina en residuo 71 de la cadena β (DRβLYS71+). Sin embargo, es necesario que actúen factores ambientales desencadenantes dado que la probabilidad de que un gemelo homocigoto de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 desarrolle diabetes del mismo tipo no supera la probabilidad del 30-50%. La autoagresión de la célula β por medio de inmunidad humoral y por linfocitos T citotóxicos específicos induce una progresiva pérdida de la masa celular β, así como de su función, con desarrollo progresivo de tolerancia anormal a la glucosa.

### **PREVENCIÓN, TIPOS**

De acuerdo con lo anterior se pueden establecer distintos tipos de prevención de la diabetes mellitus tipo 1. En primer lugar, actuando sobre los factores desencadenantes antes de que aparezca el proceso autoinmunitario. En segundo lugar, se puede realizar una prevención secundaria modificando el proceso autoinmunitario una vez instaurado. En tercer lugar, se puede realizar una prevención terciaria protegiendo las células β o favoreciendo su regeneración una vez que éstas expresan defecto funcional.

La intervención preventiva requiere unos marcadores de predicción. Inicialmente son poco predictores pero dada su pronta determinación permiten una mayor eficacia. Cuando la enfermedad está evolucionada se encuentran con más facilidad marcadores altamente predictores pero el tiempo de intervención, y en consecuencia la eficacia, está reducido. Dado que se trata de la prevención de una enfermedad se deben emplear mecanismos protectores que tengan una relación coste/beneficio favorable.

En consecuencia con lo anteriormente expuesto, es imprescindible definir claramente los indicadores de predicción que permitan una adecuada selección de candidatos; los más habitualmente reconocidos para los familiares de primer grado son los siguientes:

- Relación con el caso índice.
- HLA compartido con el caso índice.
- HLA de riesgo o de protección.
- Edad en el momento de la detección de los anticuerpos antiisloté.
- Especificidad de los anticuerpos antiisloté.
- Número de anticuerpos detectados.
- Concentración de los anticuerpos.
- Afección de la primera fase de la respuesta insulínica a la sobrecarga con glucosa intravenosa (FPIR).

### **PREVENCIÓN PRIMARIA**

Se han detectado varios agentes exógenos que podrían favorecer el desarrollo de la diabetes mellitus. Los más destacables son la lactancia con leche de vaca y la participación de diversos virus. En relación con la leche de vaca, no están claros los mecanismos patogénicos. Puede tratarse de que la leche de vaca compartiera determinados epítopos presentes en antígenos de la célula β. Por otra parte, la administración de la leche de vaca se asocia a la carencia de gérmenes presentes en la leche materna que pudieran inducir un desarrollo correcto de la inmunidad de la membrana intestinal. También existe relación entre la toma de leche de vaca, el desarrollo de intolerancia al gluten y la diabetes mellitus tipo 1. La relación con los virus se ha asociado a la rubéola congénita, Coxsackie y enterovirus presentes en la madre durante el embarazo; sin embargo, la implicación patogénica de estos virus está por determinar. El enterovirus, el virus de la parotiditis, el citomegalovirus y el rotavirus también se han involucrado. Patogénicamente, no está clara su relación con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 1 y se han propuesto mecanismos como la colonización directa, compartir epítopos, la presencia de rotavirus o la liberación de neoautoantígenos, entre otros.

Se han realizado estudios de prevención primaria con eliminación de la leche de vaca, algunos de los cuales no han dado resultados y otros se encuentran en curso. No ha sido útil la eliminación del gluten de la alimentación. Tampoco se han desarrollado vacunas antivirales.

### **PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Una vez que ha actuado la conjunción de la predisposición genética y los factores exógenos se desarrolla el proceso au-

Correspondencia: Dr. E. Faure Nogueras.  
Servicio Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: endh@hcu-lblesa.es

toinmunitario. En su prevención pueden emplearse inmunosupresores inespecíficos como glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina, suero antilinfocitario, metotrexato y micofenolato, sin efectos útiles; además, su uso, dada su toxicidad, se ha limitado a pacientes con prediabetes o diabetes manifiesta. También se han realizado ensayos con estimulación inespecífica del sistema inmunitario con vacuna BCG o interferón  $\alpha$ , en el primer caso sin resultados útiles, y en el último existe un estudio en curso. También se ha empleado la inmunorregulación no específica con timopoyetina, gammaglobulina, linamida, HPS60 y 1-25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> sin efectos útiles clínicamente; hay ensayos en curso con 1-25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>.

Finalmente, se ha empleado la administración de antígenos betapáncreáticos con la pretensión de inducir inmunotolerancia. La administración del antígeno induce disminución de células dendríticas presentadoras del antígeno y la menor expresión en éstas de antígenos de clase 2 necesarios para la presentación del antígeno, estimulándose la presencia de linfocitos TH2 y TH3 mientras que disminuyen los TH1, lo que implica fundamentalmente menor cantidad de interferón  $\gamma$  y apoptosis. Consecuencia de todo lo anterior pudiera ser un estado de tolerancia inmunológica tal como se había pretendido. En este sentido, se han empleado como antígenos inductores de tolerancia: insulina oral, nasal, parenteral y GAD. Es importante la vía de administración ya que la vía digestiva modifica el antígeno, mientras que en las otras vías no, siendo diferente la respuesta linfocitaria en uno u otro caso. Como ya se ha dicho, los estudios realizados han sido múltiples destacando entre todos ellos el DPT1 en el que se administró insulina preventiva, por vía parenteral<sup>1</sup>, a pacientes con riesgo a 5 años mayor del 50%, y oral<sup>2</sup>, a pacientes con riesgo a 5 años entre el 25 y el 50%, y no se obtuvieron resultados definitivos en ninguno de los 2. Por vía oral queda por demostrar la posible eficacia en individuos con riesgo mayor del 50% a los 5 años.

La última vía de intervención es la prevención y protección de la masa y función celular  $\beta$ . Se han empleado al respecto nicotinamida, octreotida, diazóxido y antioxidantes. El mecanismo de acción de la nicotinamida consiste en prevenir el efecto citotóxico de las citocinas a través de la limpieza de radicales libres con menor lesión del ADN, restaurando el contenido de NAD de la célula  $\beta$ , ya que la nicotinamida inhibe la poli-ADP-ribosas intetasa, principal consumidora de NAD. El estudio más importante fue el estudio ENDIT<sup>3</sup> que no tuvo resultados útiles. No se han obtenido asimismo resultados útiles con octreotida, diazóxido y antioxidantes.

Podríamos concluir, pues, que la estrategia ideal para la prevención de la diabetes mellitus tipo 1 sería el hallazgo de pruebas de cribado con un alto valor predictor para actuar sobre sujetos positivos con tratamientos seguros y efectivos. Como hemos visto, la realidad está muy alejada de este desiderátum, peor que en la revisión que realizamos hace 2 años, donde cabían esperanzas en los resultados de los estudios ENDIT y DPT. Últimas vías de abordaje como la terapia basada en antígenos de diseño a través de ADN o su administración adecuada mediante terapia con células madre modificadas, junto con la mejoría en las pruebas predictoras, abre nuevas perspectivas para el futuro.

## DIABETES MELLITUS TIPO 2. PATOGENIA

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en la que el componente genético es fundamental. Si un gemelo tiene diabetes mellitus tipo 2, la probabilidad de que la tenga su gemelo homocigoto es superior al 70%. No se conocen, sin embargo, en la mayoría de los casos, los genes implicados,

considerándose como una enfermedad poligénica. Como consecuencia de la alteración genética se desarrollan dos procesos patogénicos resistencia insulínica y defecto funcional de la célula beta. Inicialmente se detecta la resistencia insulínica que progresiva hasta alcanzar una situación estable. Dicha insulinorresistencia es posreceptor, y en muchos casos se halla una disminución del número de receptores por fenómeno de regulación a la baja. El defecto de insulinosecretión también se manifiesta tempranamente, incluso en los familiares de diabéticos, inicialmente se detecta pérdida de la secreción pulsátil de insulina y posteriormente, pérdida de la fase 1 y finalmente, de la fase 2.

Además del componente genético, anteriormente referido, es muy importante también el componente exógeno, particularmente a través del desarrollo de la resistencia insulínica. Se involucran en dicho mecanismo patogénico la obesidad, particularmente la de distribución central y la inactividad física, siendo más opinable la influencia que puedan tener la composición de la dieta<sup>4</sup>, el tabaco, la ingesta de antioxidantes, el alcohol, etc.

Podemos resumir diciendo que la diabetes mellitus tipo 2 obedece a un mecanismo poligénico y multifactorial.

## PREVENCIÓN

Como hemos visto en la patogenia el componente genético es decisivo, por tanto, la prevención adquiere una importancia menor. La prevención se dirige fundamentalmente al control de la ingesta calórica y del ejercicio físico con el objeto de controlar la resistencia insulínica y, en consecuencia, disminuir la sobrecarga de la célula beta y mantener en lo posible su funcionalidad. El inconveniente fundamental de estos procedimientos de prevención es la dificultad con la que habitualmente nos encontramos cuando se trata de modificar hábitos de comportamiento, particularmente si pretendemos que persistan durante largos períodos de tiempo. Por otra parte, dado que el componente endógeno persiste cuando se retira la intervención, no solamente se recupera la tendencia al desarrollo de la enfermedad, sino que pudiera ser que dicha tendencia se viera incrementada.

Varios han sido los estudios en los que se ha realizado prevención mediante modificación conductual, fundamentalmente de la dieta y de la actividad física, cabe desatascar entre ellos los estudios Malmö<sup>5</sup>, FDPS<sup>6</sup>, DPP<sup>7</sup>, DaQing<sup>8</sup>, y se han obtenido en todos ellos reducciones del riesgo absoluto en torno al 20% a los 3-6 años, con variaciones que dependen de la tendencia de cada comunidad a desarrollar diabetes y de los hábitos culturales de las mismas. Como ya se ha comentado, una vez finalizado el estudio se ha objetivado nuevamente la tendencia al desarrollo de la enfermedad. También existen estudios similares como el FHS2<sup>9</sup> que no ha obtenido resultados útiles.

Para el control de la resistencia insulínica se han utilizado también con carácter preventivo determinados fármacos. En primer lugar, se han empleado los que mejoran la acción periférica de la insulina, metformina en los estudios DPP y el de prevención de China, y se han obtenido reducciones de riesgo absoluto inferiores a las obtenidas mediante modificación conductual, sin obtener eficacia en pacientes mayores de 60 años e índice de masa corporal (IMC) inferior a 30. También se han desarrollado estudios farmacológicos preventivos con inhibidores de las alfaglucosidasas intestinales, STOP-NIDDM<sup>10</sup> y estudio de prevención chino, con resultados similares a la metformina o ligeramente inferiores. El mecanismo de acción de los inhibidores de las alfaglucosidasas es poco claro aunque está descrita mejoría de la insulinorresistencia y de la capacidad secretora de la célula beta, probablemente por disminución de la glucotoxicidad, aunque esto no justifi-

ca toda la actividad preventiva desarrollada. Existen en la actualidad estudios en curso con acarbosa y metformina como el estudio EDIT<sup>11</sup> y el DREAM<sup>12</sup>, con rosiglitazona. También, aunque no está plenamente confirmado, podrían ser útiles los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; este hallazgo ha sido un hallazgo colateral obtenido en los estudios en los que se emplearon los inhibidores de la enzima de conversión con el objeto de prevenir la morbimortalidad cardiovascular en poblaciones de riesgo. También está por demostrar si los secretagogos podrían ser útiles, particularmente los que afectan a la fase 1 de la insulinosecreción, con un perfil secretor más fisiológico. En esta línea, se está empleando nateglinida en el estudio NAVIGATOR<sup>13</sup>. Finalmente, con el objetivo fundamental de prevención cardiovascular se está empleando la insulina (estudio ORIGIN); se vigila la influencia que dicho procedimiento pueda tener sobre la insulinosecreción e resistencia insulínica.

La corrección de la resistencia insulínica no sólo mejora la insulinosecreción a través de la disminución de la glucotoxicidad sino que también, al mejorar la actividad insulínica en el adipocito se liberan menos ácidos grasos libres y otras citocinas que pueden tener un efecto deletéreo sobre la célula beta.

Una última aproximación para intentar mejorar la función celular beta es el empleo de incretinas; en la actualidad varios estudios en marcha, aunque muy recientemente iniciados, en relación con este objetivo.

Como conclusión debe realizarse el cribado de la población con tolerancia anormal a la glucosa, al menos los que tienen criterios de susceptibilidad y ensayar la respuesta a la terapia conductual, eficaz en un porcentaje apreciable de pacientes, al menos a corto plazo. La prevención con fármacos no está claramente indicada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346:1685-91.
2. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1068-76.
3. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European nicotinamide diabetes intervention trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet.* 2004;363:925-31.
4. Weickert MO, Möhlig M, Schöfl CH, Arafa AM, Otto B, Viehoff H, et al. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. *Diabetes Care.* 2006;29:775-80.
5. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6 year Malmö feasibility study. *Diabetologia.* 1991;34:891-8.
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343-50.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
8. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20:537-44.
9. Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting hyperglycemia study, II: randomized controlled trial of reinforced healthy-living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose. *Metabolism.* 1997;46 Suppl 1:50-5.
10. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM trial research group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet.* 2002;359:2072-7.
11. Holman RR, North BV, Tunbridge FK. Possible prevention of type 2 diabetes with acarbosa or metformin. *Diabetes.* 2000;49 Suppl 1:450P.
12. The DREAM Trial Investigators. Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. *Diabetologia.* 2004;47:1519-27.
13. Haffner SM, Hotman R, Calif R, McMurray J, Pecher E. Targeting post-prandial hyperglycemia to prevent type 2 diabetes: rationale and design of the NAVIGATOR trial. *Diabetologia.* 2002;45 Suppl 2:A106.