

**Dra. Amaia Rodríguez Estévez**  
Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gaseiz

## AVANCES EN DIABETES

- Clasificación actual de la Diabetes Infantil
- Criterios diagnósticos de Diabetes
- Prediabetes: en Diabetes Mellitus tipo 1a
- Avances en el tratamiento de la Diabetes
  - sistemas de monitorización continua de la glucosa
  - nuevas insulinas
    - análogos de insulina de acción rápida (Lispro, Aspart) y de acción prolongada (Glargine)
    - insulinas inhaladas, orales
    - ”bombas” de insulina (continuous subcutaneous insulin infusión –CSII-)
    - trasplante de páncreas y trasplante de células de islotes

### Clasificación actual de la Diabetes Infantil

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuente en la infancia; la incidencia de la diabetes tipo 1a está aumentando en Europa, preferentemente en el grupo de niños de edad inferior a 5 años (1), en los que se observó un incremento anual de su incidencia del 11% (versus el 4% en mayores de 5 años) durante los años 1985 a 1996.

El término “Diabetes Mellitus” recoge distintas enfermedades que tienen en común una deficiencia absoluta o relativa de insulina.

Clasificación actual de la Diabetes Infantil (2): aceptada por la American Diabetes Association (ADA)

**.Diabetes tipo 1:** antes denominada insulino dependiente (DMID) ó infantojuvenil

Tipo 1a: etiología autoinmune

Tipo 1b: etiología desconocida

**.Diabetes tipo 2:** antes denominada no-insulino dependiente (DMNID) o diabetes del adulto.

Patogenia: resistencia periférica a la insulina y déficit secretor relativo de insulina

### **.Otros tipos de diabetes**

-Defectos genéticos del funcionamiento de la célula  $\beta$

.Diabetes MODY (Diabetes de la Madurez de Comienzo en el Joven)

.Diabetes Mitocondrial

.Otros

-Defectos genéticos de la acción de la insulina

-Diabetes por enfermedad del páncreas exocrino

**Diabetes tipo 1a:** producida por la destrucción de la célula  $\beta$ . Asociada a riesgo aumentado de otras enfermedades autoinmunes (Graves, Tiroiditis linfocitaria crónica, Addison, vitíligo...)

En Occidente representa el 10% de las diabetes y más del 95% de la diabetes mellitus en menores de 25 años.

**Diabetes tipo 2:** de etiología desconocida y con fuerte predisposición genética. Supone el 90% de las diabetes en Occidente. Se asocia a obesidad, edad avanzada y ausencia de ejercicio.

El diagnóstico diferencial entre ambos tipos de diabetes no siempre está claro, no existiendo ningún parámetro que nos permita diagnosticar con “total” certeza entre ambos tipos de diabetes:

1. La cetoacidosis es más frecuente pero no patognomónica ni constante en el inicio de la diabetes tipo 1a, presentándose en el 14% de los jóvenes con diabetes tipo 2.

2. La presencia de anticuerpos contra antígenos específicos de la célula  $\beta$  ( antiislotes-ICA-, antiinsulina –IAA-, anti-65 KDa –GAD-, antitirosina fosfatasas –IA-2 $\alpha$ A y IA-2 $\beta$ A-) orientan a una diabetes tipo 1a pero no siempre están presentes; pudiendo aparecer en el 27% de adultos con diabetes tipo 2.

3. El mantenimiento de una “reserva pancreática de insulina”, determinada por los valores del péptido C, sugiere una diabetes tipo 2; pero puede estar presente en fases iniciales de la diabetes tipo 1a.

4. La obesidad, acantosis nigricans, hipertensión e historia familiar de diabetes tipo 2 sugieren la misma, pero no son constantes ni patognomónicos.

Es con frecuencia la evolución la que determinará el diagnóstico definitivo.

### Otros tipos de diabetes

Defectos genéticos del funcionamiento de la célula  $\beta$ : **Diabetes MODY**

- representa el 2-5% de la diabetes infantil
- comienzo precoz, antes de los 25 años
- transmisión vertical: afectación de al menos 3 miembros de la familia
- herencia autosómica dominante con alta penetrancia
- producida por un defecto primario de la *secreción de insulina*, con secreción inadecuada para la glucemia
- sin o con mínima alteración de la acción de la insulina
- no-cetósica
- inicialmente, y al menos durante 5 años, sin requerimientos de insulina

Se han descrito anomalías en 5 loci en diferentes cromosomas:

Tabla 1

Tipo	Factor alterado	Localización del gen
MODY 1	Factor heptonuclear (HNF) 4 $\alpha$	20q12-q13.2
MODY 2	<i>Glucocuinasa</i>	7p15-p14
MODY 3	HNF 1 $\alpha$	12q.24.2
MODY 4	Factor Promotor de la insulina 1 (IPF-1)	13q12.1
MODY 5	HNF 1 $\beta$	17cen-q21.3

MODY 2: El tipo más frecuente (60%), presente desde la infancia; disfunción estable de la célula  $\beta$ , sensibilidad reducida a la glucosa. Hiperglucemias moderadas en ayunas que empeoran muy lentamente. Se controla durante muchos años solo con dieta y no se asocia a complicaciones vasculares.

### Criterios diagnósticos de Diabetes

Basados en la glucemia en ayunas (por la mañana, mínimo 8 horas) y en el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Según los criterios recientemente revisados por la ADA y la OMS (4), se considera Diabetes:

Tabla 2

Diagnóstico	Glucemia plasma en ayunas (mg/dl)	Glucemia plasma 2 horas después de SOG
Normalidad	<110	<140
Intolerancia	>110 y <126	$\geq$ 140 y <200
Diabetes	>126	$\geq$ 200

Los valores de glucemia son diferentes según sean medidos en plasma venoso (normal en ayunas <110) ó en sangre capilar o venosa (normal<97). La prueba de sobrecarga oral de glucosa es la ideal (5) para el diagnóstico de diabetes, si bien su valor en la diabetes tipo 1a del niño es escaso al ser casi siempre sintomática.

Las indicaciones de SOG son:

1.paciente asintomático con glucemias en ayunas elevadas o en límite alto de normalidad, de forma repetida

2.paciente de riesgo

-de diabetes tipo 1a: ICA +, gemelo monocigótico, hermanos especialmente si comparten HLA, hijos ...

-de diabetes tipo MODY: familiares de primer grado (padres, hermanos, hijos)

-de desarrollar intolerancia a hidratos de carbono: obesos con  $IMC > 2DE$ , niños con enfermedad ó síndrome génico asociado a diabetes o a intolerancia a los hidratos de carbono.

3.hiper glucemias asociadas a infección, cirugía, traumatismo, tratamiento con corticoides...

La valoración del control metabólico se realiza con la hemoglobina glicada A1c que se forma lentamente con cada pico de hiper glucemia durante los 120 días de vida del hematíe que la transporta. Debe realizarse cada dos ó tres meses. Las recomendaciones del consenso europeo proponen como control metabólico óptimo si la HbA1c es  $\leq 6.5\%$ ; aceptable entre  $6.5\%$  y  $7.5\%$ . En niños muy pequeños se considera buen control si es inferior a  $8\%$ . Los objetivos "aceptables" de glucemia son 80-140 mg/dl preprandial y 100-180 postprandial. Con el tratamiento intensivo propuesto por el DDCT los objetivos en niños mayores de 12 años son más rigurosos, siendo para la glucemia en ayunas de 80-110 mg/dl y tras la ingesta de 100-145 mg/dl (6).

#### **Prediabetes: en Diabetes Mellitus tipo 1a**

La diabetes mellitus tipo 1<sup>a</sup> es precedida por una fase asintomática denominada "Prediabetes" de duración variable y que puede ser diagnosticada por sus marcadores genéticos, alteraciones inmunológicas y también metabólicas.

#### Marcadores Genéticos

La diabetes tipo 1a tiene una clara asociación familiar, pero la mayoría de los casos son esporádicos. Tan solo el 10-15% de los niños diabéticos tiene un familiar de primer grado afectado. El riesgo de aparición de diabetes en un niño:

30-35% en gemelo homocigoto

7% en hermanos

7% si padre diabético

3% si madre diabética

30% si padre y madre diabéticos

La herencia es poligénica. El locus de susceptibilidad número 1 (locus IDDM1) en la región 21.3 del brazo corto del cromosoma 6 en el que se localizan los genes que regulan la síntesis de los alelos HLA de clase II (DR, DQ y DP) es el más importante. Los haplotipos DR3 y DR4 son los marcadores genéticos más conocidos, están presentes en el 95% de los diabéticos de raza caucásica y en el 40-50% de la población general; en la población japonesa también es prevalente el haplotipo DR9. Los alelos DQ de clase II son los más fuertemente asociados a diabetes. La asociación entre ciertos haplotipos DR y DQ aumentará la susceptibilidad a la diabetes. Además los haplotipos que presentan ácido aspártico en posición 57 de la cadena DQ $\beta$  se asociarán, en general, a resistencia a la enfermedad.

Tabla 3: Haplotipos HLA DR y DQ y susceptibilidad a diabetes tipo 1a

Alelos DR	Alelos DQ	Aa 57	Haplotipo de susceptibilidad
DR1	DQw5	Val	SI
DRw15 (DR2)*	DQw6	Asp	NO
DRw16 (DR2.AZH)*	DQw5	Ser	SI
DRw17 (DR3)*	DQw2	Ala	SI
DRw18	DQw4	Asp	NO

DR4	DQw7	Asp	NO
DR4 (Dw4/Dw10)	DQw8	Ala	SI
DR5	DQw7	Asp	NO
DR7	DQw2	Ala	NO
DR9	DQw9	Asp	NO**
DR13	DQw6	Val	SI

\*nomenclatura antigua

\*\*excepto en población japonesa

Otros genes distintos a los del sistema HLA desempeñan también un papel primordial. Actualmente se han descrito más de 15 *loci* de susceptibilidad en diferentes cromosomas (IDDM 1-IDDM17). En el brazo corto del cromosoma 11(11p15) se encuentra el locus IDDM2, situado en la región promotora del gen de la insulina, implicado en la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.

#### Marcadores Inmunológicos Humorales

Su papel patogénico directo en la destrucción de la célula  $\beta$  es probablemente escaso, pero se utilizan como “marcadores de riesgo” de padecer la enfermedad:

-ICA ó anticuerpos anticélulas de los islotes: se valoran con un método de inmunofluorescencia indirecta, y se expresan en “Unidades JDF” (“Juvenil Diabetes Foundation”). Preceden en años a la enfermedad y están presentes en el 0.5-1% de la población “normal” y en el 10% de los familiares de primer grado. Se detectan en el 60-80% de los diabéticos al diagnóstico.

-IAA ó anticuerpos antiinsulina: en personas no tratadas con insulina. Se miden por Radioinmunoensayo (RIA). Tienen una relación inversa con la edad del paciente, están presentes en casi el 100% de los niños con diabetes de inicio antes de los 15 años, y solo en el 20% de los mayores de esta edad. Podrían reflejar la virulencia del ataque sobre la célula  $\beta$ , y ser indicadores de la rapidez con la que se produce la destrucción de la misma.

-GAD ó anticuerpos frente a una proteína presente en los islotes que es la enzima “Decarboxilasa del Acido Glutámico”: son marcadores de riesgo indiscutibles.

-IA2 ó anticuerpos antitirosina-fosfatasa. Se determinan por Radioinmunoensayo. Los IA-2 $\alpha$ A asociados o no a los GAD son más sensibles y específicos que los ICA para el diagnóstico de diabetes (4).

El valor predictivo de estos anticuerpos se incrementa si son varios los anticuerpos elevados (8).

En prácticamente el 100% de los pacientes se observa uno ó varios de estos cuatro anticuerpos al diagnóstico. Asimismo, la observación de IA-2 $\alpha$ A y GAD positivos permite un diagnóstico de riesgo en el 95% de los casos.

#### Marcadores Metabólicos

La destrucción progresiva de la célula  $\beta$  que acontece durante la fase de prediabetes puede ponerse de manifiesto mediante la determinación de la respuesta insulínica precoz ( en el minuto1+3) a una sobrecarga de glucosa intravenosa (IVGTT). Esta prueba permite valorar la masa residual de células  $\beta$  y el estado de la función insulinosecretora; presenta limitaciones en relación a su reproductibilidad (debe realizarse el protocolo exactamente en los tiempos indicados –estandarización de la metodología-) y a la interpretación de los resultados (se precisan valores de referencia normales propios y debe considerarse la edad como factor esencial, siendo la secreción en el niño menor que en la etapa puberal y en el adulto).

Se considera que hay un riesgo elevado de presentar diabetes si los valores están por debajo del percentil 10 en dos pruebas realizadas.

Tabla 4: Valores de normalidad de la primera fase de secreción de insulina (1'+ 3') tras IVGTT en  $\mu$ UI/ml

Percentiles	$\leq 6$ años	$> 6-10$ años	$>10-\leq 14$ años	$>14$ años
90	119	161	250	230
75	91	133	172	173
50	65	96	131	144
25	50	71	79	105
10	37	56	61	48

## AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

### Sistemas de monitorización continua de la glucosa

La determinación de la glucosa en orina, glucosuria, fue el primer método de autocontrol utilizado para la modificación del tratamiento con insulina. Aunque su valor se relaciona con la glucosa en sangre (glucemia), tiene muchas limitaciones: 1. Refleja niveles de glucemia anteriores (desde última micción); 2. Si la glucemia es inferior a 189 mg/dl (dintel renal en la mayoría), su resultado será negativo, siendo esta cifra muy lejana a los objetivos actuales de autocontrol; 3. No diagnostica la hipoglucemia.

Con la aparición de medidores de glucemia capilar hace ya dos décadas, los objetivos de autocontrol se reajustaron, intentando que se aproximaran a la normalidad. Sin embargo la extracción de la sangre capilar se realiza por punción de un dedo de la mano, método doloroso y rechazado con frecuencia por el paciente. La utilización de métodos de valoración de la glucemia no-invasivos por ultrasonidos ó con sensores cutáneos es posible en la actualidad. El GlucoWatch biographer (9) extrae la glucosa a través de la piel intacta por un mecanismo de iontoforésis inversa, siendo posteriormente detectada por un biosensor (amperímetro); proporciona lecturas de glucemia cada 20 minutos durante 12 horas. Sin embargo, en más de un 25% de las lecturas difiere significativamente (20 mg/dl ó  $\leq 30\%$ ) de las glucemias realizadas por punción (10). En el momento actual se considera como un “suplemento”, no recomendándose su uso rutinario como alternativa a los métodos de punción capilar.

También están disponibles sensores subcutáneos de glucosa que permiten analizar los perfiles de glucemia durante 72 horas. El Sistema de Monitorización Continua de la Glucosa (CGMS) de Minimed permite diagnosticar hipoglucemias nocturnas asintomáticas y no diagnosticadas por los métodos de autocontrol convencionales, así como detectar hiperglucemias postprandiales frecuentes y desconocidas por el propio paciente (11). No permite la determinación de la glucosa en tiempo real, siendo descargados los valores de glucemia con posterioridad; se considera un instrumento útil para el médico para el estudio de determinados pacientes. Se están investigando nuevos sensores de glucemia que permitan su valoración en “tiempo real” y que además sean capaces de alertar ante episodios de hipoglucemia, si también se consiguiera que conectasen a un sistema de infusión continua de insulina, nos hallaríamos ante el deseado “Páncreas Artificial”.

### Nuevas Insulinas

#### Análogos de insulina de acción rápida (Lispro, Aspart) y de acción prolongada (Glargine)

La primera utilización de insulina hace 80 años se realizó vía intramuscular y producía dolorosos abscesos. Pronto se introdujo la vía subcutánea que era igualmente efectiva y menos dolorosa. Hoy disponemos de insulinas con diferentes perfiles de acción: insulina Regular ó Rápida, insulina NPH ó Protamina de acción intermedia o retardada, e insulina Ultralenta poco usada en Pediatría.

En los últimos años han aparecido Análogos de la insulina de acción Rápida (insulina Lispro –Humalog- e insulina Aspart –NovoRapid-) (12) cuyas principales ventajas frente a la

insulina regular son: 1. Disminuyen la hiperglucemia postprandial así como el tiempo de espera entre su administración y la ingesta de alimentos; 2. Disminuyen las hipoglucemias observadas al combinarse insulina NPH y Regular, al no coincidir los efectos máximos (pico de acción) de la insulina NPH (3-6 horas, duración 8-12 horas) y del Análogo (1-1.5 horas, desaparece a las 2.5-3 horas); 3. Disminuyen igualmente el número de hipoglucemias nocturnas (13).

En poco tiempo estará disponible un nuevo análogo de acción prolongada denominado Glargine, cuyas características principales son su absorción más lenta que las insulinas actuales NPH y Ultralenta, y su efecto metabólico “plano” o sin pico de acción máximo. Este nuevo análogo es tan eficaz como las insulinas NPH y Ultralenta, y se asocia a un riesgo menor de hipoglucemias nocturnas (14). Asimismo al carecer de pico de acción con una actividad que dura 8 horas, se piensa que puede mejorar el fenómeno del alba (producido por la atenuación de la concentración de la insulina de acción retardada de la cena y el incremento de la resistencia insulínica causada por los picos de secreción nocturna de la hormona de crecimiento).

### **Insulinas Inhaladas, Orales**

La búsqueda de una insulina nasal comenzó en 1935, reactivándose el interés en los años 80; esta insulina tenía una rápida absorción y una actividad biológica adecuada, pero su biodisponibilidad era baja, absorbiéndose el 10-20% de la dosis administrada. Otro problema añadido era los cuadros catarrales frecuentes que modificaban su absorción, motivos por los que fueron descartadas.

#### Insulinas Inhaladas

La gran superficie de absorción y la excelente vascularización de los alvéolos pulmonares junto a la aparición de nuevos sistemas de inhalación con capacidad de liberar dosis exactas de insulina han supuesto una alternativa prometedora a las insulinas subcutáneas. Se precisan nuevos inhaladores que generen partículas de insulina de un tamaño adecuado para su absorción pulmonar. Los trabajos más alentadores (15) refieren que la farmacodinamia de estas insulinas inhaladas es comparable ó incluso de acción más rápida que las insulinas regulares y los análogos administrados vía subcutánea. Tampoco observaron efectos secundarios importantes; sin embargo su biopotencia es del 10% aproximadamente, precisando de la administración de dosis diez veces superiores a las utilizadas vía subcutánea. El control metabólico era similar al obtenido con insulina subcutánea.

Sin embargo, debemos ser cautelosos (16) ya que quedan por resolver varias incógnitas y dificultades antes de que esta insulina pueda comercializarse. De momento la insulina inhalada tiene un perfil de acción rápida, no permite abolir la necesidad de insulina NPH ó ultralenta para cubrir la noche; las dosis requeridas son muy superiores en relación a la insulina subcutánea (350 UI versus 18 UI); y por último, la insulina es un potente vasodilatador cuya acción principal consiste en la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular, existiendo un riesgo potencial de producir hipotensión pulmonar y edema pulmonar, fundamentalmente en pacientes con disfunción cardiaca por infarto agudo de miocardio previo ó por cardiomiopatía diabética, con frecuencia subclínica. Otro factor de distorsión es el consumo de cigarrillos que aumenta la absorción de la insulina inhalada.

#### Insulinas Orales

La deseada “tableta de insulina” después de veinte años de investigación continua sin obtenerse. El problema fundamental que se plantea es su digestión y degradación proteolítica en el estómago e intestino delgado, y la ausencia de un sistema transportador peptídico específico en el intestino. Para proteger a este fármaco de la degradación proteolítica se ha utilizado “Insulina Zinc encapsulada” (17) que permite su liberación durante un periodo aproximado de 6 horas.

También se ha utilizado en ratones diabéticos no-obesos (18) y en pacientes (19) recién diagnosticados con el objetivo de prevenir el deterioro de la función de la célula  $\beta$ , sin obtener ningún beneficio con este tratamiento.

### **“Bombas” de insulina (continuous subcutaneous insulin infusión –CSII-)**

Fueron inicialmente utilizadas en 1976 y en el año 2002 más de 200.000 diabéticos (de ellos 130.000 en US) las emplean.

Están constituidas por una “bomba” electromecánica portátil que libera insulina de acción rápida, regular o análogos, a un ritmo basal predeterminado durante 24 horas, al que se añaden bolus de insulina rápida antes de las comidas.

Quizás su mayor desventaja sea el coste adicional que acarrea, tanto de la propia bomba como de los catéteres recambiables.

De los 13 ensayos controlados randomizados publicados que comparan la CSII con el tratamiento insulínico intensivo, se ha realizado un meta-análisis (20) del que se extraen las siguientes conclusiones:

-observan una discreta mejoría de la HB A1c del 0.5% en los pacientes tratados con CSII y una reducción del 14% en la dosis de insulina diaria requerida ( $\times 7.3$  unidades/día)

¿Cuál es el efecto que el tratamiento con CSII tiene en?:

1.Hipoglucemia: en comparación con el régimen de múltiples inyecciones o tratamiento intensivo se ha observado que el número de hipoglucemias leves y moderadas ha disminuido un 60% (21) y que el coma hipoglucémico era significativamente menor (22).

2.Cetoacidosis diabética: en las primeras etapas de este tratamiento se publicaron algunos estudios que referían una incidencia aumentada de cetoacidosis, probablemente motivadas por la inexperiencia del médico que utilizaba inadecuadamente las tasas de infusión, elección inadecuada de los pacientes y ausencia de sistemas de alarma que avisen del fallo de la bomba. Estudios recientes (23) demuestran una frecuencia de cetoacidosis similar a la que se produce con el tratamiento convencional.

3.Fenómeno del Alba: con las bombas de insulina puede atenuarse este fenómeno del alba al adaptarse la tasa de perfusión de insulina a las necesidades crecientes a lo largo de la noche (tasa de perfusión superior a partir de las 5 de la mañana, momento en el que se produce este fenómeno). Asimismo disminuye el número de hipoglucemias nocturnas provocadas por la insulina NPH de la cena.

¿Quiénes son candidatos al tratamiento con CSII?

La Asociación Americana de Diabetes ha propuesto unos criterios de selección (24):

- desear el tratamiento y ser capaces de aprender su uso
- autocontrol adecuado
- no padecer trastornos psicológicos o psiquiátricos
- no sentir rechazo físico y/o emocional a portar un aparato externo

Existan dudas acerca de la idoneidad de su uso en algunos deportes de contacto y durante las relaciones sexuales, desaconsejándose de momento en estas situaciones.

Se consideran poco adecuados para el tratamiento con bombas pacientes con diabetes muy inestable, con múltiples absentismos laborales o escolares, con episodios recurrentes de cetoacidosis y con aparente “resistencia” a la insulina; con frecuencia subyacen problemas psicológicos y sociales.

Indicaciones del tratamiento con CSII:

- si el control metabólico no es adecuado con pauta de múltiples dosis de insulina
- si a pesar de la “reeducación” y la terapia intensiva persisten episodios frecuentes e impredecibles de hipoglucemia ó no se puede controlar el fenómeno del alba
- pacientes con estilo de vida irregular con cambios frecuentes en los horarios de comida y de actividad física, que les ocasionan hipoglucemias frecuentes
- en la gestante que con terapia intensiva no consigue un control “excelente”

### **Trasplante de Páncreas y Trasplante de Células de Islotes**

El trasplante de páncreas tiene una única indicación en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 que es el enfermo con enfermedad renal terminal que precisa también un trasplante de riñón. Hoy en día el trasplante simultáneo de ambos órganos tiene una probabilidad de supervivencia del injerto del 74% para el páncreas y del 92% para el riñón, un año después de la cirugía. En ausencia de fracaso renal podría excepcionalmente considerarse en algunos pacientes con complicaciones metabólicas agudas y severas, con problemas emocionales ó ambos.

Las limitaciones del trasplante de páncreas son: 1. requiere cirugía mayor; 2. requiere inmunosupresión a largo plazo; 3. ausencia de órganos de donante suficientes.

#### Trasplante de células de islotes

Se calcula que en el año 2010 el número de pacientes con diabetes sobrepasará los 350 millones, y las complicaciones tardías de la diabetes producirán morbilidad en el 5-10% de estos pacientes. El trasplante de células de islotes productoras de insulina podría suponer la curación de la diabetes tipo 1 y de algunos casos de diabetes tipo 2. Pero quedan dos problemas complejos por resolver: 1. La ausencia de órganos de donante suficientes; 2. Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor.

Técnica: las células de los islotes son extraídas del páncreas donante y trasplantadas por embolización portal transhepática percutánea. Este procedimiento debe realizarse 2 o 3 veces. Posteriormente precisa un tratamiento inmunosupresor, que en la mayoría de casos inhiben la función de las células de los islotes ó inducen insulinoresistencia. Solo el 10% de los pacientes del Registro Internacional de Trasplante de células de islotes consigue ser insulino-independiente al año del trasplante. Uno de los trabajos más esperanzadores (25) realizado en siete pacientes consiguió la insulino-independencia durante una media de 11 meses de seguimiento; utilizaron un régimen inmunosupresor sin glucocorticoides con sirolimus, tacrolimus y daclizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleukina 2), previniendo de forma satisfactoria el rechazo.

Fuentes alternativas de células de islotes:

-Células de Islotes de Cerdo: la barrera inmunológica a un injerto xenogénico es mayor que a un injerto humano. Para obviar este problema se han desarrollado cerdos "transgénicos" que expresan genes humanos ("cerdos humanizados"); sin embargo se han suspendido los ensayos clínicos con ellos dado el riesgo potencial de que sean transmisores de infecciones por retrovirus endógenos porcinos(26-27)

-Células Ductales Pancreáticas: generación de islotes *in vitro* capaces de producir insulina a partir de células epiteliales ductales. Inicialmente se realizó con ratones diabéticos no-obesos (28), y posteriormente con células ductales pancreáticas humanas. Esta nueva técnica evita el controvertido uso de células fetales y proporciona mejores resultados.

-Células Madre Pancreáticas Fetales y Precusores de las Células Beta: la identificación de células precursoras endocrinas en el páncreas en desarrollo y la regulación de su diferenciación en líneas celulares específicas permitiría el suministro de un número ilimitado de células (beta) alogénicas para el trasplante.

-Células Madre Embrionarias: pueden propagarse indefinidamente *in vitro* e inducir su diferenciación en diferentes líneas celulares; se ha conseguido su diferenciación en cardiomiocitos y células neurales, pero no en tipos de células endodérmicas. Si se han obtenido células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias de ratón (29) a las que se transfería un promotor de insulina; existe el temor de que durante este proceso se produzcan células proliferantes, potencialmente malignas.

-Clonación Terapéutica: la transferencia del núcleo de una célula somática (por ejemplo del tejido mamario) a un oocito donante del que se ha extraído su propio núcleo puede utilizarse para clonar especies de mamíferos. El “nuevo oocito” portará la información genética del donante. Esta nueva técnica de generar células (beta) a partir de células madre embrionarias dispondría de un suministro de oocitos que existe en las clínicas de fertilidad. La ventaja de esta técnica que la célula embrionaria puede generar células (beta) con la misma información genética del paciente, evitando de esta manera las reacciones injerto contra huésped de los trasplantes alogénicos.

La investigación en el trasplante de células de islote y de células madre se está desarrollando rápidamente. Se espera que en los próximos cinco años pueda generarse suficiente cantidad de células beta *in vitro* para solucionar la escasez de células procedentes de islotes de donante. Hoy la técnica más prometedora es la generación de células beta a partir de células ductales pancreáticas.

En relación con el tratamiento inmunosupresor, segundo obstáculo en este trasplante de islotes, señalar que la reacción injerto contra huésped en la diabetes tipo 1 es tan importante como la que se produce habitualmente en el trasplante. En la diabetes tipo 2, en la que la autoinmunidad no supone un problema, se espera que en los próximos diez años puedan desarrollarse células beta específicas y completamente histocompatibles con el paciente (por manipulación de células madre hematopoyéticas ó por clonación terapéutica). Sin embargo, es necesario desarrollar un tratamiento inmunosupresor específico a la respuesta autoinmune que se produce en la diabetes tipo 1, que permita trasplantar células beta con los mínimos efectos secundarios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gardner SG et al. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in de Oxford region: Time trend analysis. The Bart's-Oxford Study Group. *BMJ* 1997;315:713-7
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553
3. Froguel P et al. Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Rev*1997; 5:123-130
4. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-1210
5. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and others categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DDCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-987
7. Sabola K et al. IA2 antibodies –a sensitive marker of IDDM with clinical onset in childhood and adolescence. *Diabetologia* 1998; 41:424-429
8. Verge CF et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bcd/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-933
9. Tierney MJ et al. Cygnus Research Team. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosensors & Bioelectronics* 2001; 16(9-12):621-9

10. Crawford, Lester M Jr DVM. Device for young diabetics. *JAMA* 2002; 288(13): 1579
11. Boland E et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 2858-1862
12. Chapman TM et al. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62(13): 1945-81
13. Danne T et al. Experience with insulin analogues in children. *Hormone Research* 2002; 57 Suppl 1: 46-53
14. Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. *American Journal of Medicine* 2002; 113 (4): 308-16
15. Skyler JS et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-35
16. Gale EAM. Two cheers for inhaled insulin. *Lancet* 2001; 357: 324-5
17. Carino GP et al. Nanosphere based oral insulin delivery. *Journal of Controlled Release* 2000; 65 (1-2): 261-9
18. Chaillous L et al. Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabetes Insuline Orale group. Lancet* 2000; 356 (9229): 545-9
19. Pozzilli P et al. No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes. *IMDIAB Group. Diabetologia* 2000; 43 (8): 1000-4
20. Pickup J et al. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324 (7339): 705-710
21. Ng Tang Fui S et al. Hypoglycemia and counterregulation in insulin-dependent diabetic patients: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy. *Diabetes Care* 1986; 9: 221-7
22. Dahl-Jørgensen K et al. Effect of near-normoglycaemia for two years on the progression of early diabetic retinopathy: the Oslo Study. *BMJ* 1986; 293: 1195-1199
23. Boland EA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84
24. American Diabetes Association: Continuous subcutaneous insulin infusion (Position Statement). *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl. 1): 98
25. Shapiro A et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N England J Med* 2000; 343:230-238
26. Wilson CA et al. Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *J Virol* 1998; 72: 3082-7
27. Van der Laan LJ et al. Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature* 2000; 407: 90-94
28. Ramiya VK, Peck AB et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med* 2000; 6: 278-282
29. Soria B et al. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 157-162