



“En 2017 sabremos si
la **Lactancia materna**
previene la diabetes tipo 1”



LUIS CASTAÑO

DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN DIABETES DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES-UPV/EHU - INSTITUTO BIOCUCES - CIBERDEM (CIBER DE DIABETES Y ENFERMEDADES METABÓLICAS ASOCIADAS)

El doctor Castaño ha sido hasta mayo de 2016 presidente de la la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), y también ha sido director científico de CIBERDEM (2012-2015), cargo al que renunció para asumir la dirección del Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces (Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)). Asimismo, Luis Castaño es profesor titular del departamento de Pediatría de la Universidad del País Vasco.

LUIS CASTAÑO ES UNO DE LOS INVESTIGADORES MÁS RECONOCIDOS EN EL ESTUDIO DE LA DIABETES EN NUESTRO PAÍS, CON UN GRAN CONOCIMIENTO DE LA ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA. EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES - INSTITUTO BIOCUCES - UPV-EHU, EN BILBAO, Y CON EL APOYO DE CIBERDEM, ENCABEZA UNO DE LOS GRUPOS DE TRABAJO MÁS AMBICIOSOS EN EL ESTUDIO DE LA DIABETES. ESTE EQUIPO PARTICIPA EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN LOS ÁMBITOS DE LA DIABETES MONOGENÉTICA, LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA PREVENCIÓN DE LA DIABETES EN EDADES TEMPRANAS.

Por **MANEL TORREJÓN**

La prevención es uno de los grandes ejes de su trabajo de investigación. ¿Qué están estudiando en este ámbito?

Nos centramos en cómo mejorar la prevención y en cómo realizar un diagnóstico precoz de la diabetes tipo 1. Prestamos atención a la prevención terciaria – la persona ha desarrollado la diabetes–, secundaria –se ha activado la respuesta inmune– y primaria –hay riesgo genético de desarrollo de la enfermedad–.

Cuando se habla de prevención, se alude a la importancia de los factores ambientales.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad compleja, en la que intervienen facto-

res genéticos y factores ambientales. Con respecto a los factores genéticos, conocemos cuales son los genes que contribuyen de forma significativa al desarrollo de la diabetes: por ejemplo, los genes de la región HLA en el cromosoma 6. El estudio de estos genes nos permiten definir qué personas están en riesgo de desarrollar la enfermedad. Pero para que la enfermedad ocurra, se necesita, además de estos factores genéticos, los factores ambientales, que están menos definidos.

En este momento los estudios se basan en definir estos factores ambientales y, una vez definidos, intentar evitarlos en las personas que presentan riesgo

“A la mitad de personas con diabetes monogénica de comienzo neonatal les bastaría un tratamiento oral”



“La hipótesis de trabajo del estudio internacional Trigr (www.trigr.org) es que la lactancia materna reduce el riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 durante los 12 primeros años de vida del niño”

genético, para conseguir que la enfermedad no se desarrolle: prevención primaria.

Cuando confluyen factores genéticos y factores ambientales, se pone en marcha una respuesta autoinmune que acaba destruyendo la célula beta del páncreas –que produce la insulina– y aparece la diabetes. La prevención secundaria consiste en frenar la respuesta autoinmune y evitar que se destruya la célula beta, o sea, evitar que se desarrolle la enfermedad clínica. Una vez que ya tenemos diabetes (las células beta pancreáticas están destruidas) y ya se necesita insulina, lo que debemos hacer es frenar la respuesta inmune e intentar regenerar el páncreas destruido (eso sería la prevención terciaria). En la actualidad se están realizando estudios clínicos en los tres tipos de prevención.

¿En qué consiste su participación en el estudio internacional Trigr [www.trigr.org] de prevención primaria de la diabetes infantil?

Nuestro equipo ha hecho un seguimiento a niños recién nacidos con riesgo genético de desarrollar la enfermedad, porque son hijos o hermanos de personas con diabetes tipo 1. La hipótesis de trabajo es que la lactancia materna reduce el riesgo de desarrollar diabetes durante los 12 primeros años de vida del niño, que es el tiempo durante el cual los grupos participantes en el estudio hemos estado siguiendo a cada menor. La única intervención se produce durante los 6 primeros meses de vida del niño, cuando se controla la alimentación (leche materna o de fórmula). A partir de entonces, se hace un seguimiento anual durante 12 años. Este trabajo arrancó en 2002 y concluirá

en 2017, fecha en que el primer niño estudiado tendrá 15 años de vida. Esta investigación ha seguido a más de 2.000 niños, 100 de los cuales los hemos estudiado en España (50 menores en País Vasco y Navarra, y otros 50, en Madrid). Se trata de un estudio de doble ciego [los investigadores tienen pocos datos sobre los sujetos del estudio para evitar sesgos], por lo que habrá suspense en cuanto a las conclusiones. Esperamos conocer los resultados en el Congreso Europeo de Diabetes de 2017.

¿Qué otros factores se presume que pueden influir en edades tempranas en el desarrollo de diabetes?

Trigr ha puesto el foco en la lactancia, pero otras hipótesis tratan los niveles bajos de vitamina D en la madre y en el niño, o en problemas infecciosos en etapas tempranas de la vida.



Muchos investigadores se esfuerzan en curar la diabetes, pero en los últimos años gana fuerza la idea de que una prevención efectiva puede ser el mejor arma –a la espera de que lleguen otro tipo de soluciones– contra la enfermedad. ¿Prevenir es más fácil que otras alternativas?

Así es. Hasta ahora, se tendía a esperar al debut en la enfermedad para comenzar un tratamiento. Nuestro equipo desea saber cómo se desarrolla la diabetes, para evitarla. Queremos conocer el historial de una persona antes de que debute: lo que llamamos la *historia natural* de la diabetes. Antes de que una persona tenga glucemia elevada, se pueden detectar alteraciones en sangre de algunos marcadores.

Su equipo también estudia la poco conocida diabetes monogénica.

Además de la prevención, la otra gran área de conocimiento a la que nos dedicamos, desde hace 10 años, es la diabetes monogénica. En los años 90, sólo se diferenciaba entre dos tipos de diabetes: tipo 1, diabetes de comienzo a menudo infantil-juvenil, y tipo 2, de comienzo en el adulto y asociada a menudo con la obesidad.

Las diabetes tipo 1 y tipo 2 son enfermedades complejas (con factores genéticos y ambientales) y, en estos casos, el riesgo genético es de carácter poligénico, es decir, se desarrollan cuando en la misma persona confluyen diversas variantes de diferentes genes (además de los genes HLA) y, además, se juntan factores ambientales. Durante los últimos años, nos hemos beneficiado de avances en genética y biología molecular, de modo que desde hace unos 15 años sabemos que, además de la diabetes 1 y 2, existen otras diabetes (diabetes monogénicas), que ocurren cuando hay muta-



ciones en un solo gen (no necesitan factores ambientales, y solo una mutación en un gen hace que se desarrolle la enfermedad).

¿Por qué es clave que médico y paciente sepan que están frente a una diabetes monogénica, y no frente a una diabetes tipo 1, que es la modalidad con la que se tiende a confundir?

En primer lugar, debemos saber que el riesgo de transmitir diabetes tipo 1 (de un padre a un hijo, o que un segundo hermano tenga la enfermedad, cuando el primero la tiene) es de 1 de cada 10 casos. Sin embargo, en la diabetes monogénica, hay un 50% de probabilidades de que un niño herede esta condición si uno de sus padres padece esta diabetes, o sea, una de cada dos. En este sentido, debemos sospechar que nos encontramos con una *diabe-*

tes monogénica cuando la persona que ha debutado cuenta con muchas personas con diabetes en su familia. La historia familiar es muy importante. Si una persona con 40 años con sobrepeso, sin familiares con diabetes, debuta en la enfermedad, lo más probable es que se trate de diabetes tipo 2. Si un niño sin antecedentes en la familia debuta, sospecharemos de una diabetes tipo 1. Y si un muchacho de 14 años debuta, siendo su padre, abuelo y dos tíos diabéticos, es más que probable que tenga diabetes monogénica.

Por tanto, la etiqueta diabetes monogénica es importante por el mencionado 50% de probabilidades de heredarla. En segundo lugar, es importante por el tipo de tratamiento que requieren. Hoy sabemos que algunas diabetes infantiles monogénicas, fundamentalmente las diabetes de comienzo neonatal, pueden tratarse con antidiabéticos orales, es decir, con fármacos orales, y no necesitan tratarse con insulina inyectable. Hasta

ahora, esas diabetes monogénicas se trataban con insulina, pero hemos visto que responden bien a tratamientos orales. Aunque son casos poco frecuentes, cuando se detectan estos casos, merece la pena diagnosticarlos por la ventaja en el tratamiento que suponen.

¿Qué porcentaje de pacientes con diabetes monogénica podrían tratarse sólo con pastillas?

A la mitad de las diabetes que comienza antes de los 6 meses de vida (diabetes neonatal) les bastaría un tratamiento oral. En España, hemos detectado más de 30 familias con comienzo de su diabetes antes de los seis meses de vida y con una mutación en el canal de potasio de la célula beta: en todos estos casos, responden bien a tratamiento con fármacos orales. Cuando una familia descubre que la diabetes que afecta a algunos de sus miembros es en realidad monogénica, la noticia es muy bien acogida. Imaginemos un padre y su hijo que dejan al mismo tiempo la insulina para pasarse a las pastillas.

¿Qué proporción de personas con diabetes presentan la variedad monogénica?

Se estima que un 5%. El 85% padecen la diabetes tipo 2, y el 10%, la tipo 1.

El grupo de trabajo que usted lidera también hace epidemiología de la diabetes. ¿Qué labor hacen en este ámbito?

Participamos en el estudio Di@betes, puesto en marcha por CIBERDEM y la Sociedad Española de Diabetes, y que se centró en definir la prevalencia de la enfermedad y se desarrolló entre 2009 y 2011. Ahora estamos trabajando en la nueva fase de ese estudio, con el foco en la incidencia: de aquellas personas que entonces no tenían diabetes, ¿cuántos tienen ahora la patología?. En esta ocasión, además, nuestro equipo pretende definir la prevalencia de la diabetes monogénica. Realizaremos un estudio genético a aquellas personas que presenten alguna alteración.

Son un equipo con muchos proyectos. ¿Qué otras actividades llevan a cabo?

Somos un grupo grande y multidisciplinar, con profesionales de la enfermería, nutricionistas, biólogos/

bioquímicos, endocrinólogos y endocrinólogos pediátricos. En la faceta pediátrica, queremos apoyar la puesta en marcha de un registro de niños y adolescentes con diabetes en España. En la actualidad existen datos locales y regionales que muestran diferencias entre áreas y no está claro que estas diferencias sean reales o el resultado de diferentes metodologías de recogida de datos. En este sentido es importante hacer un registro general con la misma metodología. CIBERDEM, Sociedad Española de Diabetes (SED), y la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, impulsan este nuevo registro español de diabetes tipo 1.

El siguiente paso sería la creación de un registro de diabetes tipo 2. ¿Tienen también ese objetivo?

Claro, pero tenemos que ir paso a paso, poco a poco. Con niños y adolescentes, que se controlan en hospitales, el registro es más sencillo. Ahora bien, un registro de diabetes tipo 2 exige llegar a toda la sanidad española, lo que es más complicado. ●



“En la faceta pediátrica, queremos poner en marcha un registro de pacientes con diabetes de toda España”