

Artículo por Invitación

Etiopatogénesis y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1. Primera parte

Hernán García B.¹ y Lillian Bolte M.²

¹Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Servicio de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pathogenesis and treatment of type 1 diabetes mellitus. First part

Correspondencia a:
Dr. Hernán García B.
E-mail:

Recibido: 07 Agosto de 2009
Aceptado: 25 Agosto de 2009

Introducción

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), a través de un comité de expertos, ha recomendado clasificar la Diabetes tipo 1 (DM1) en las formas 1 A, mediada por inmunidad, y la forma 1 B, denominada inicialmente “idiopática”, y ahora como “otras formas de Diabetes con grave deficiencia de insulina”¹. Ambas tipos se comportan clínicamente en forma semejante. Así, la DM1 B podría corresponder ya sea a una etiología diferente, o bien, ser de origen autoinmune pero sin presentar positividad de los marcadores séricos.

Esta revisión se referirá a la patogénesis de la DM1 dependiente de insulina y autoinmune, que corresponde aproximadamente al 90% de los casos. Esta patología resulta de un largo proceso inmunológico que ocasiona la destrucción selectiva de las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos. A pesar del avance de la investigación que ha favorecido el mejor tratamiento de los enfermos con esta condición, no se ha logrado curar la enfermedad, por lo que adquieren gran importancia los intentos destinados a prevenirla. Para ello es fundamental conocer en profundidad su etiopatogenia.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de los factores etiológicos que condicionan la DM1, no hay aún claridad absoluta en su patogénesis; al respecto, se conocen algunos de los genes involucrados, se sospecha de factores ambientales diversos y se sabe que la destrucción de las células beta es de origen autoinmune, en un proceso modulado por linfocitos T. El hecho que la diabetes recurra después del trasplante de páncreas o de células beta, es evidencia que las células trasplantadas son objeto de una agresión producto de la memoria inmunológica. El sistema

inmune actúa a través de citoquinas (interferón alfa, factor de necrosis tumoral e interleuquina), responsables de la destrucción de las células beta. No se ha podido identificar un gen o un autoantígeno común para todos los casos, lo que sugiere la participación de distintos genes interactuando con diferentes proteínas o antígenos. La “exquisita” selectividad autoinmune de la célula beta, respecto a las otras células de los mismos islotes, ha llevado a sugerir su propia y directa participación en la iniciación del proceso inmunológico desencadenando su autodestrucción. Su susceptibilidad sería determinada por la acción de daños químicos, virales o bien podría estar establecida desde la diferenciación celular.

Antes que se puedan ofrecer estrategias preventivas, seguras y racionales a los parientes susceptibles de adquirir la DM1, o detener la destrucción inmunológica en los que recién han comenzado, se requiere de un detallado conocimiento del proceso inmune subyacente, y la adecuada identificación de aquellos niños en riesgo de contraer la afección. En esta primera parte se revisará el estado actual del conocimiento en relación a la patogénesis y los factores de riesgo de la Diabetes 1.

Patogénesis

El proceso inmunológico subyacente en la DM1 culmina con la destrucción de las células beta pancreáticas, por intermedio de Linfocitos T CD4+ y CD8+ y por macrófagos que infiltran los islotes pancreáticos.

Epidemiología: La DM1 corresponde aproximadamente al 10% de todos los casos de Diabetes y afecta más a niños y jóvenes con ancestros europeos. Existe una marcada diferencia

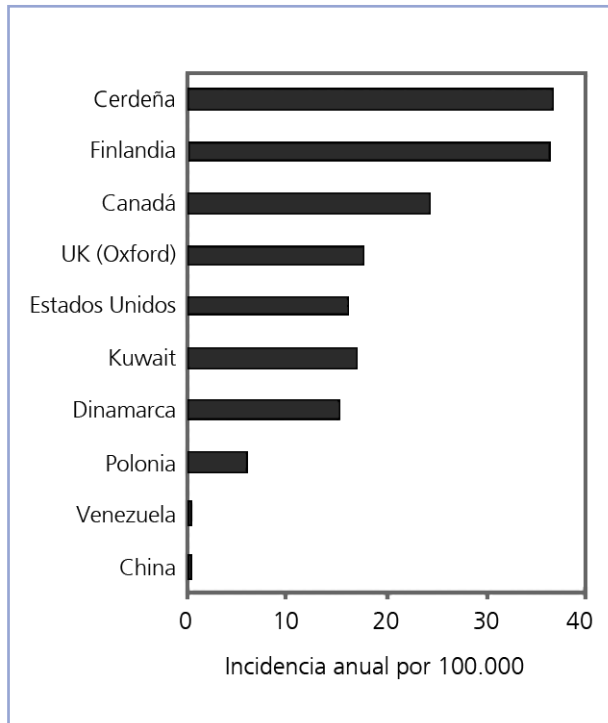


Figura 1.

geográfica en su incidencia, la que se manifiesta como una posibilidad mucho mayor de contraer la enfermedad para un niño finlandés que para uno venezolano (Figura 1).

En décadas recientes la enfermedad ha aumentado en Europa y Estados Unidos, así como también en otros países, incluido Chile. Este aumento global de incidencia se ha manifestado aún en regiones con fuerte presencia autóctona no caucásica en su población, y especialmente en niños menores, con un incremento del 2 a 3% anual², siendo los nuevos debutantes menores de 5 años en un 20 a 25% de los casos³. Como el "pool" genético no cambia tan rápidamente de una generación a otra, este gran incremento sugiere fuertemente la participación de factores medio-ambientales afectando a sujetos con susceptibilidad genética. De acuerdo a esto, se estima que en el año 2010 la incidencia de DM1 será un 40% mayor que en 1998².

En Estados Unidos, el riesgo de DM1 en la población general es de un caso cada 300 habitantes. Esta cifra es 15 veces más alta en el universo de familiares de primer grado y 150 veces mayor en mellizos homocigotos, pero sin sobrepasar en estos el 50%⁴. Lo mismo sucede con los familiares de primer grado, quienes a pesar de su mayor riesgo de Diabetes, sólo son afectados en un 3%. En un 85% de los casos con DM1 no se encuentran familiares directos afectados, debido a lo frecuente del genotipo de riesgo (40%) en la población general.

Los genes: ¿Cuan importantes son?

Tal como otras enfermedades autoinmunes con especificidad de órgano, la DM1 tiene asociación con los locus para antígenos de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen), específicamente los de clase II ubicados en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes del sistema HLA son los más importantes en cuanto a conferir protección o susceptibilidad para DM1^{5,6}, como se observó en un metanálisis realizado bajo el auspicio de Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC), el que demostró que los genes que codifican para HLA-DR y HLA-DQ confieren el mayor riesgo genético para el desarrollo de DM1⁷. En términos generales se considera que los genes del sistema HLA contribuyen aproximadamente en 50% a la base genética o familiar de la DM1⁸. Dos son las combinaciones de genes HLA (o haplotipos) de particular importancia: DR4-DQ8 y DR3-DQ2; de ellas al menos una está presente en el 90% de los niños con DM1. Un tercer haplotipo, protector, el DR15-DQ6, se encuentra en menos del 1% de los niños con DM1, y en el 20% en la población general. El genotipo que combina los dos haplotipos de susceptibilidad (DR4-DQ8/DR3-DQ2) aumenta el riesgo de contraer la enfermedad y es más frecuente en los niños que debutan a menor edad⁹. El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta 3 veces en individuos portadores de uno de estos haplotipos, y en 6 veces cuando están presentes 2 de ellos. Sin embargo, sólo un 10% de los individuos con el genotipo susceptible desarrolla la enfermedad^{10,11}. Los parientes de primer grado con serología autoinmune positiva, pero que tienen alelos protectores, retardan o anulan el debut, lo que indicaría que el efecto protector ejercido por estos genes ocurre después que el proceso inmunológico se ha iniciado.

El restante 50% de susceptibilidad genética esta dado por genes no HLA, los cuales no se conocen en su totalidad. Sin embargo, su contribución individual al riesgo de desarrollar DM1 es mucho menor que la otorgada por haplotipos HLA⁷. Los estudios de genes candidatos han identificado como el segundo más importante factor genético de susceptibilidad, a un polimorfismo en la región del promotor del gen de la insulina (INS) que está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, el que contribuiría en 10% de la susceptibilidad genética a la DM1¹².

En los últimos años el conocimiento del genoma humano ha logrado localizar al menos otros 15 locus genéticos asociados con DM1¹³ y de ellos han sido identificados 2 genes íntimamente asociados con la activación de linfocitos T, un alelo del gen que regula negativamente la activación de linfocitos T (Antígeno Linfocito T Citotóxico (*CTLA-4*), ubicado en el cromosoma 2q33, (Ueda) y una variante del gen de la Tirosin-Fosfatasa (*PYT/PTPN22*), también supresor de la activación de linfocitos T¹⁴, ambos implicados también en procesos autoinmunes del tiroides y otros órganos¹⁵.

También se han identificado genes con menor impacto en la susceptibilidad a la enfermedad, pero que podrían con-

Artículo por Invitación

tribuir al éxito de futuros tratamientos como los genes que codifican las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y el gen de la vitamina D. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado un rol protector de la vitamina D en DM1. La ingestión materna de vitamina D durante el embarazo y el suplemento con altas dosis de ella en los primeros meses de la vida demuestran protección contra la autoinmunidad insular en tiempo posterior¹⁶. Niños con diagnóstico de raquitismo en el primer año de vida tienen 3 veces más riesgo de desarrollar DM1 en el futuro¹⁷. Aun así, la trascendencia de la asociación del gen de la vitamina D o su receptor¹⁸ con DM1 permanece controvertida. El ICAM-1, se asociaría con mayor riesgo de DM1 ya que contribuye en la respuesta autoinmune temprana, reclutando y activando células mononucleares en los islotes, en respuesta a una infección¹⁹. Otro gen identificado es IFIH1, que codifica una helicasa inducida mediante el interferón, que es conocida como Mda-5, la cual participa en la inmunidad a través del reconocimiento del genoma RNA de los picornavirus. Este hallazgo hace aún más intrigante la posibilidad de un gen que participe en la defensa contra infecciones virales, que constituya un factor de riesgo para el desarrollo de DM1⁷.

Nuevos genes que podrían tener un rol en la inmunidad son PTPN2, que codifica para la tirosin fosfatasa, CLE-C16A, cuya función aún es incierta, pero que ha sido relacionado a esclerosis múltiple, y se ha asociado a dos locus: IL7R e IL2RA, que están implicados en DM1⁷.

Los estudios genéticos futuros tendrán más poder estadístico para identificar nuevos genes involucrados, en poblaciones de pacientes con DM1 y sus familias, más numerosas y muy bien caracterizadas, las cuales están actualmente en etapa de reclutamiento (www.t1dgc.org).

El conocimiento de los factores genéticos que modifican el riesgo de DM1 ofrece el potencial de mejorar la predicción de aquellos pacientes que pueden desarrollar la enfermedad, estratificarlos de acuerdo a su riesgo y seleccionar los posibles blancos terapéuticos⁷.

Interacción entre genes y medio ambiente

Los estudios en la mayor parte de las poblaciones demuestran que la incidencia de DM1 está aumentando especialmente en niños menores siendo los mayores incrementos en países que previamente tenían baja prevalencia como los de Europa del Este^{20,21}. Estos cambios han sido tan rápidos que no pueden ser explicados exclusivamente por cambios genéticos y se deben a influencias ambientales, lo cual se confirma, ya que los nuevos casos ocurren en sujetos con haplotipos HLA de riesgo lo que sugiere un aumento de la presión ambiental sobre los individuos con genotipos susceptibles²².

La identificación de estos factores ambientales ha sido difícil. Los candidatos más sospechosos son virus tales como enterovirus, rotavirus y rubeola. En especial, entero-

virus (EV) han demostrado producir DM1 en animales de experimentación²³. Se ha demostrado una mayor frecuencia de infección por EV, detectado por PCR, en la circulación de pacientes con DM1 recién diagnosticados, estando presente en 33% de los casos nuevos²⁴.

Hasta este momento el virus con un rol mejor demostrado es el de la rubeola, dado que niños que adquieren la infección en útero (síndrome de rubeola congénita) tienen un 30% de riesgo de presentar DM1 entre 5-30 años después²⁵. Sin embargo, ello sólo explicaría una pequeña proporción de los casos, puesto que Finlandia, cuya población está muy efectivamente vacunada contra la rubeola, presenta una de las incidencias más elevadas de diabetes en el mundo²⁶. Por otra parte, hay evidencia epidemiológica que algunos enterovirus como Cocksackie B son menos prevalentes en regiones con alta incidencia de DM1, como Finlandia, que en áreas vecinas (de la ex Unión Soviética) con baja incidencia de DM1, y cuyas poblaciones comparten los mismos genotipos²⁷. Esta observación está en la línea de la hipótesis de la "higiene" como productora de enfermedades autoinmunes, que propone que la exposición ambiental precoz en la vida a microbios y otros patógenos y sus subproductos induce tolerancia inmunológica y disminución de la atopía y enfermedades autoinmunes.

La obesidad es un factor conocido de riesgo de diabetes 2, pero recientemente un estudio epidemiológico realizado en Finlandia²⁸, demostró que también los niños que desarrollaron DM1, especialmente los varones, eran consistentemente más obesos que los controles, aun ajustando todas las variables sociodemográficas. Esta asociación se podría explicar por un exceso de secreción de insulina por células beta hiperfuncionantes, las cuales serían más susceptibles a los efectos citotóxicos de las citoquinas, y consecuentemente sucumbirían precozmente no pudiendo satisfacer la demanda aumentada de insulina, acelerando el debut de la enfermedad. Esto puede contribuir a explicar el aumento de incidencia de DM1 observado en Finlandia y otros países, siguiendo un paralelo con la mayor prevalencia de obesidad infantil. Por tanto, la obesidad debe ser considerada un factor de riesgo de desarrollar DM1 en individuos susceptibles, a objeto de establecer en ellos las medidas preventivas pertinentes.

Otros factores ambientales que han sido relacionados con DM1 es la exposición precoz a la proteína de la leche de vaca que contiene insulina bovina, la que sólo difiere de la humana en 3 aminoácidos, de modo que, a través de la inmunización a insulina bovina o caseína, desencadenaría en algunos individuos genéticamente susceptibles la propia autoinmunidad²⁹. Un estudio finlandés³⁰, mostró que consumir más de 2 vasos de leche al día se asocia con aumento de la seroconversión hacia autoinmunidad contra células beta y progresión a DM1 en hermanos de pacientes con DM1, confirmando que la proteína de leche de vaca puede ser el antígeno que inicia el proceso. En otro estudio (Trial to reduce IDDM in genetically at risk, TRIG), se comparó a individuos en riesgo, alimentados desde los 6-8 meses de

Artículo por Invitación

vida con leche de vaca, con un grupo alimentado con una fórmula de caseína altamente hidrolizada, demostrando una disminución del 40% en la seroconversión a los 2 años (excepto para GAD 65), lo que se confirma en el seguimiento a 7 años³¹. Sin embargo, hay estudios contrapuestos a este, por lo que aún estos análisis no son concluyentes. También el gluten del trigo ha sido mencionado como un posible agente predisponente por la alta correlación entre DM1 y los anticuerpos antiendomio que se observan en DM1 y sus parientes, pero no existen estudios controlados en este sentido. Se probó suspender por 12 meses el gluten en sujetos susceptibles, pero no hubo cambios en la seroconversión ni el desarrollo de diabetes³². Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la exposición precoz (antes de 3 meses) a cereales con o sin gluten aumenta el riesgo de seroconversión. Estudios en ratas BB (DM1) sugieren un efecto diabetogénico de la proteína de soya, pero esto no ha sido demostrado en humanos³¹. Un estudio europeo multicéntrico observó que la suplementación con vitamina D se asocia a disminución del riesgo de DM1³³.

Se ha establecido un consorcio internacional (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (www.niddk.nih.gov/patient/TEDDY/TEDDY.htm) para seguir miles de niños portadores del genotipo HLA de alto riesgo desde el nacimiento hasta la adolescencia, identificando en ellos las infecciones, dieta y otros factores ambientales capaces de iniciar la autoinmunidad en sujetos genéticamente susceptibles.

¿Sabemos quién está en riesgo?

Desde hace más de 30 años se sabe que anticuerpos en el suero de pacientes con DM1 se unen a islotes pancreáticos aislados, por lo que se denominaron anticuerpos anti células de islotes (ICA). Posteriormente, los principales 3 anticuerpos identificados fueron el Ácido Glutámico Descarboxilasa (Gad65), una proteína similar a la molécula de la Tirosina-Fosfato (IA-2) e insulina. Estudios en familiares de primer grado de DM1 establecieron el potencial rol predictivo de estos anticuerpos, dando pie a diversos tratamientos profilácticos en aquellos con autoinmunidad positiva³⁴. Los esfuerzos para estandarizar internacionalmente los ensayos para ICA, Gad65, IA-2 e Insulina han sido efectivos, y ahora es claro que aproximadamente un 90% de los pacientes recién diagnosticados con DM1 muestra positividad en al menos 1 de estos 4 anticuerpos. Existe variabilidad en la inmunidad humoral, y los anticuerpos anti insulina son más prevalentes en niños menores³⁵, mientras IA-2 suele disminuir después del debut³⁶, y los anticuerpos antiGAD tienden a persistir³⁷.

Es en la fase de prediabetes en la que los anticuerpos han demostrado ser más útiles. Están presentes a la edad de 5 años en casi todos los casos de los futuros diabéticos³⁸. Esto confirma que el proceso autoinmune está actuando en forma subclínica por muchos años en la mayoría de los pacientes y que los síntomas clínicos no aparecen hasta que aproximadamente un 80% de las células beta pancreáticas ha sido destruido.

Las observaciones que señalan que la presencia de anticuerpos anti islotes predice DM1 en familiares de primer grado, que la presencia de 2 o más anticuerpos positivos en la población general también es altamente predictiva de la ocurrencia de la enfermedad a futuro y que personas con anticuerpos IA-2 positivos están en alto riesgo de contraer la enfermedad³⁹⁻⁴² ha orientado la investigación hacia estrategias para impedir o al menos lentificar el proceso autoinmune en individuos susceptibles^{43,44}.

El TrialNet (www.diabetestrialnet.org), donde concurren 18 centros clínicos trabajando en colaboración con sitios de tamizaje en Estados Unidos, Canadá, Finlandia, Reino Unido, Italia, Alemania, Australia y Nueva Zelanda, para la prevención de la DM1, recientemente publicó sus resultados iniciales. Se realizó un seguimiento de 12.636 parientes de pacientes con DM1, de los cuales el 4,8% presentaba un anticuerpo positivo en una ocasión, y el 2,5% (n: 322) al menos en 2 ocasiones. A estos últimos, se les realizó test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO), y se calculó su riesgo de desarrollar DM1 a 5 años. Se observó que 132 tenían riesgo menor al 25% (1 anticuerpo (+) y TTGO normal), 36 presentaban riesgo > 0 = a 25% (2 anticuerpos y TTGO normal), y 128 riesgo mayor a 50% (3 anticuerpos o TTGO alterado)⁴⁵.

Los estudios en gemelos tanto homocigotos como heterocigotos son muy útiles para dilucidar el peso relativo del medio ambiente respecto de los genes en la etiopatogenia de la DM1⁴⁶. Si un gemelo homocigoto presenta DM1, su homólogo será afectado con una probabilidad de 50%, pero esto depende de la edad en que se presenta la enfermedad. Si la DM1 del caso índice se desarrolla después de los 25 años, el riesgo del mellizo idéntico sólo alcanza a 10%, pero si el caso índice presenta la DM1 antes de los 5 años, entonces la concordancia será cercana al 70%, después de 40 años de seguimiento.

Estos análisis confirman la participación genética en la patogénesis de la DM1, pero deja muy en claro también la influencia ambiental ya que un porcentaje significativo de mellizos idénticos no desarrolla la enfermedad. Si se comparan gemelos heterocigotos de individuos con DM1 con sus hermanos, ellos tienen una prevalencia igual o muy poco mayor que los hermanos, lo que tiende a excluir el factor temporalidad en la influencia medio ambiental (ej. infecciones). La prevención del proceso antes de la aparición de los anticuerpos sería ideal, pero la certeza de la predicción sólo basada en estudio de genes asociados con DM1 es muy limitada, y debería asociarse la genotipificación para HLA-DR y HLA-DQ, historia familiar, y búsqueda de autoanticuerpos. Se ha comunicado que niños que poseen los 2 haplotipos HLA de mayor riesgo (DR3-DQ2 y DR4-DQ8) tienen un riesgo de 1 en 20 de presentar DM1 a los 15 años⁷. Si el niño tiene un hermano con DM1 y los mismo haplotipos, el riesgo puede aumentar hasta 55%⁷. En un estudio belga que involucró pacientes con anticuerpos positivos, el genotipo HLA clase 2 identificó un subgrupo que representando < del 10% de la población del país, daba

Artículo por Invitación

cuenta de la gran mayoría de los casos futuros de DM1 en niños o adultos jóvenes⁴⁷. Pero, para definir como objetivo terapéutico el 10% de la población, de la cual la gran mayoría no desarrollará la enfermedad, requiere una intervención muy segura y efectiva. Por lo tanto, el tamizaje de la población en riesgo debería incluir anticuerpos y determinación de genotipo HLA. Esta estrategia está siendo utilizada en un estudio colaborativo en marcha (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP), destinado a conocer la efectividad de la insulina nasal como terapia antigénica específica.

Una hipótesis integradora es la siguiente: La autoinmunidad contra las células beta en la DM1 puede ser iniciada a cualquier edad, siendo precoz en la mayoría de los casos. Un hecho crítico en el tiempo, probablemente una infección por un enterovirus como el candidato más probable, despierta una primera respuesta inmunológica, en individuos genéticamente susceptibles; pero, para que la enfermedad ocurra es también necesaria la participación de un agente externo, a semejanza del gluten en la enfermedad celíaca, como lo es la insulina bovina, presente en la mayor parte de los productos lácteos, constituyendo así un factor muy probable debido a la gran exposición a él, lo cual resultaría en una progresiva destrucción pancreática. Esta hipótesis¹¹, establece que se debe juntar la susceptibilidad genética, una infección por enterovirus en un tiempo crítico y la exposición a un antígeno, muy probablemente la leche de vaca. Si alguno de estos 3 elementos falla o se presenta a destiempo la posibilidad de DM1 es mínima aún en presencia de los otros. Este modelo explicaría porqué sólo un 10% de los individuos con genotipo susceptible desarrollan la enfermedad. Además, puede haber otros factores ambientales, como ganancia de peso, de talla, infecciones comunes y deficiencia de vitamina D.

En los individuos caracterizados como de alto riesgo, la prueba de tolerancia endovenosa a la glucosa es muy útil para evaluar la reserva pancreática de insulina (0,5 g/kg de glucosa iv en 5 min, midiendo los niveles de insulina a los 1 y 3 minutos después de la infusión)⁴⁸. Resultados similares se han obtenido recientemente utilizando la prueba de tolerancia oral a la glucosa y midiendo insulina y péptido C en todos los tiempos entre 0 y 120 minutos⁴⁵. La mayoría de la personas con diabetes oculta presenta respuestas anormales a estas pruebas.

Intervenciones terapéuticas y futuro en DM1

Dos grandes estudios multicéntricos utilizando insulina oral y subcutánea y nicotinamida demostraron resultados negativos; recientemente se publicaron también resultados negativos para insulina nasal⁴⁹, e insulina inhalatoria.

Sin embargo, datos recientes sugiriendo que la insulina es el antígeno primario en DM1, y resultados de trabajos en animales dan fuerza para continuar poniendo el foco en

la insulina, y otros antígenos como posibles agentes para diseñar acciones preventivas, que son encabezadas por el TrialNet, individualizado precedentemente.

El futuro nos ofrece al menos dos estrategias en DM1, la primera prevenir la iniciación de la autoinmunidad y la segunda, además de atenuar la autoinmunidad, lograr la regeneración de las células beta. En la DM1 hay un período preclínico prolongado, en que se produce la destrucción progresiva de las células beta, con la consiguiente disminución de secreción de insulina y alteración de homeostasis de la glucosa, pero que constituye una ventana en la cual se pueden realizar intervenciones para lentificar, e incluso detener, el proceso de destrucción de las células beta⁷. Aunque pudiera parecer ambicioso, la prevención de DM1 podría ser posible identificando y eliminando factores medioambientales de riesgo conocidos, ya que se puede testear toda la población o al menos a los que posean genes susceptibles, previniendo tanto los casos familiares como esporádicos, que son la mayoría. Varios estudios de cohorte están en curso con seguimiento prospectivo de la población desde su nacimiento, para detectar la aparición de anticuerpos y el desarrollo de la enfermedad; entre ellos están el "BabyDiab" en Alemania, "The American Autoimmunity Study of the Young (DAYSI)" en Estados Unidos y el DIPP en Finlandia.

La siguiente opción es intervenir el sistema inmune, ya sea reeducándolo a través de la exposición de antígenos para inducir tolerancia inmunológica (ej. insulina), usando nuevos moduladores de células T, o la aún más excitante re-diferenciación celular hacia células beta. Se ha comunicado que un curso corto de tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados, dirigidos contra el componente CD3 de las células T, disminuye la pérdida de secreción de insulina en pacientes con DM recientemente diagnosticada, lo que al parecer se logra por un proceso de tolerancia a través de la inducción de células T regulatorias⁷. Todo ello hace ver el horizonte con la esperanza de alcanzar curación de la enfermedad.

En un segundo capítulo abordaremos las principales estrategias para prevenir o atenuar esta enfermedad.

Referencias

1. American Diabetes Association. 2002. Clinical practice recommendations. Diabetes care 25 (suppl 1/S1).
2. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, et al. 1999. Worldwide increase in incidence of type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 42: 1395-403.
3. Eyzaguirre F, Peláez JM, Sepúlveda C, Gaete X, Codner E, Unanue N, et al. 2006. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile. Rev Chil Pediatr 77 (4):375-381.
4. Rewers M, Norris J, Dabelea D. 2004. Epidemiology of type 1 Diabetes. Adv Exp Med Biol 552: 219-246.

Artículo por Invitación

5. Cudworth AG, Woodrow JC. 1975. HLA system and diabetes mellitus. *Diabetes* 24: 345-349.
6. Nerup J, Platz P, Andersen OO, et al. 1974. HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 2: 864-866.
7. Concannon P, Rich S, Nepom G. 2009. Genetics of Type 1^a Diabetes. *New England Journal of Medicine* 360: 1646-1654.
8. Todd JA. 1995. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8560-8562.
9. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, et al. 1992. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 90: 2242-2250.
10. Knip M. 2002. Can we predict type 1 diabetes in the general population? Review. *Diabetes Care* 25 (3): 623-625.
11. Knip M. 2005. Etiopathogenic Aspects of type 1 Diabetes. Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Keiss W (eds) *Diabetes in Childhood and Adolescents*. Med basel, Karger 10: 1-27.
12. Pugliese A, Zeller M, Fernández A Jr, et al. 1997. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDMM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 15: 293-297.
13. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, et al. 2001. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet* 69: 820-830.
14. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. 2004. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* 36: 337-338.
15. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. 2004. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 53: 3020-3023.
16. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, et al. 2003. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 26: 3237-3242.
17. Mathieu C, Badenhop K. 2005. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 16: 261-266.
18. Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, et al. 2004. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 2709-2712.
19. Nejentsev S, Guja C, McCormack R, et al. 2003. Association of intercellular adhesion molecule-1 gene with type 1 diabetes. *Lancet* 362: 1723-1724.
20. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, et al. 2002. Incidence of type 1 diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 45: 783-791.
21. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al. 2002. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 25: 840-846.
22. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. 2003. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes-Indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 46: 420-425.
23. Hyöty H. 2004. Environmental causes: viral causes. Review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33 (1): 27-44.
24. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. 2002. Association between Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 34: 138-147.
25. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, et al. 1985. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 1): S170-176.
26. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, et al. 2000. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 284: 2643-2647.
27. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, et al. 2005. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 48: 1280-1287.
28. Hyponem E, Virtanen SM, Kenward MG et al. 2000. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 23: 1755-1760.
29. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Akerblom HK, et al. 2008. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes* 9 (5): 434-441.
30. Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, et al. 2000. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 49 (10): 1657-1665.
31. Beales PE, Elliott RB, Flohé S, Hill JP, Kolb H, Pozzilli P, et al. 2002. A multi-centre, blinded international trial of the effect of A(1) and A(2) beta-casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous Type 1 diabetes. *Diabetologia* 45 (9): 1240-1246.
32. Bonifacio E, Ziegler AG, Hummel M, Dittler J, Lampasona V, Pastore MR, et al. 1998. Gluten: is it also a determinant of islet autoimmunity? *Diabetes Metab Rev* 14 (3): 258-259.
33. Eurodiab Ace Study Group. 2000. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876.
34. Palmer JP. 1987. Insulin autoantibodies: their role in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes Metab Rev* 3: 1005-1015.
35. Vandewalle CL, Decraene T, Schuit FC, et al. 1993. Insulin autoantibodies and high titre islet cell antibodies are preferentially associated with the HLA DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype at clinical type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before age 10 years, but not at onset between age 10 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 36: 1155-1162.
36. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, et al. 1997. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 40: 95-99.
37. Decochez K, Tits J, Coolens JL. 2000. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 23: 838-844.
38. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, et al. 1999. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 48: 460-468.

Artículo por Invitación

39. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. 1998. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 47: 1857-1866.
40. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. 2003. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 52: 1128-1136.
41. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, et al. 1997. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 46: 1701-1710.
42. Decochez K, Truyen I, van der Auwera B, et al. 2005. Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines populations at high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 687-694.
43. García BH. 2001. Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo I: Actualización. *Rev Chil Pediatr* 72 (4): 285-291.
44. García H, Mella I. 2004. Diabetes en el niño y adolescente. En: García de los Ríos M, *Texto de Diabetes*. Santiago; 260-278.
45. Mahon JL. 2009. The Trial Net Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatric Diabetes* 10; 97-104.
46. Kyvik KO, Green A, Beck Nielsen H. 1995. Concordance rates of Insulin-dependent Diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins *BMJ* 311: 913-917.
47. Van der Auwera BJ, Schuit FC, Weets I, et al. 2002. Relative and absolute HLA-DQA1-DQB1 linked risk for developing type 1 diabetes before 40 years of age in the Belgian population: implications for future prevention studies. *Hum Immunol* 63: 40-50.
48. Chase P, Cuthbertson D, Dolan M, et al. 2001. First-phase insulin release during the intravenous glucose tolerance test as a risk factor for type 1 diabetes. *J Pediatr* 138: 244-249.
49. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, et al. 2008. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372: 1746-1755. Epub Sep 22.