

Diabetes tipo 1 y epigenética: Rol de la vitamina D y la microbiota

Francisca Salas P¹, Francisco Pérez B².

Type 1 diabetes and epigenetics: Role of vitamin D and microbiota

Resumen: La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual se genera destrucción de las células β pancreáticas por acción del sistema inmune. En las últimas tres décadas se ha producido un importante aumento de la incidencia de la enfermedad, fenómeno que no puede ser explicado sólo a través de la susceptibilidad genética. Durante el último tiempo se ha planteado que diversos estímulos ambientales podrían gatillar este aumento en la incidencia, a través de alteraciones epigenéticas. Además se ha observado una disminución en la abundancia de bacterias productoras de butirato en niños con DM1. El butirato es un ácido graso de cadena corta que tiene efectos anti-inflamatorios y se ha propuesto un rol en la modulación epigenética. Por otra parte, la vitamina D también ejerce roles inmunomoduladores y anti-inflamatorios se ha descrito universalmente su deficiencia en DM1. Esta revisión analiza la posible relación entre microbiota y vitamina D como potenciales blancos terapéuticos en DM1.

Palabras clave: DM1; Epigenética; Microbiota; Vitamina D.

1. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de O'Higgins. Rancagua. Chile.
2. Laboratorio de Micronutrientes. INTA. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

*Correspondencia:
Francisco Pérez B. / fperez@inta.uchile.cl
El Libano 5524, Macul. Santiago

Abstract: Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease in which pancreatic β -cells are destroyed by the immune system. In the last three decades there has been a significant increase in the incidence of the disease, a phenomenon that cannot be explained by genetic susceptibility alone. Recently, it has been suggested that various environmental stimuli could trigger this increase in incidence by generating epigenetic alterations. At the same time, a decrease in butyrate-producing bacteria has been observed in children with T1D. Butyrate has anti-inflammatory effects and it has been observed that it may play a role in epigenetic modulation. Vitamin D also exerts immuno-modulatory and anti-inflammatory roles and its deficiency has been universally described in T1D. This review examines the possible relationship between microbiota and vitamin D as potential therapeutic targets in T1D.

Keywords: Epigenetics; Microbiota; T1D; Vitamin D.

Recibido: 12-12-2023.
Aceptado: 04-03-2024.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes mellitus tipo1 (DM1)

La DM1 es una enfermedad autoinmune en la cual se genera una destrucción de las células beta (β) pancreáticas por acción del sistema inmune, fenómeno acompañado por el desarrollo de auto-anticuerpos¹. La DM1 puede ser diagnosticada a cualquier edad, sin embargo, la mayor frecuencia ocurre en el grupo de edad sobre los 7 años o cerca de la pubertad². En esta patología las células β pancreáticas son atacadas por células inmunitarias infiltradas en los islotes que reconocen auto-antígenos de células beta. Las células T auto-reactivas activadas se encuentran tanto en circulación como en lesiones del islote, sin embargo, aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual estas células evaden el control de selección clonal, desequilibran la tolerancia central, y periférica, y la regulación inmune^{2,3}. La presentación incorrecta de auto-antígenos por las células presentadoras de antígenos producto de una baja afinidad de antígenos nativos puede condicionar que las células T escapen de la supresión tímica. Además, la disminución en la tolerancia central, opera sobre la célula β pancreática generando neoantígenos y eludiendo la tolerancia central⁴. También debe agregarse a este escenario la inflamación local circundante a los islotes de Langerhans, que puede alterar el proteoma y el transcriptoma de células β pancreáticas alterando el repertorio de auto-antígenos⁵.

Epidemiología de DM1

Durante las últimas décadas se ha observado un aumento mundial en la incidencia de la DM1 y una gran variación geográfica⁶. Por ejemplo, la DM1 es bastante frecuente en Finlandia (>60/100.000) y Sardinia (40/100.000)⁷. Lo que contrasta con lo observado en China, India y Venezuela donde la patología es poco común (0,1/100.000 aproximadamente). En Finlandia, Alemania y Noruega se ha observado un aumento anual en la incidencia de 2,4%, 2,6% y 3,3%, respectivamente⁸. Por otro lado, se ha observado que la incidencia de la DM1 varía de acuerdo a los cambios estacionales y el mes de nacimiento, diagnosticándose más casos en otoño e invierno⁸. Aún se desconocen los mecanismos subyacentes a estas diferencias en la incidencia geográfica y el aumento en las tasas de incidencia de la DM1, pero se han atribuido a influencias ambientales, entre las cuales se puede destacar la dieta, vitamina D, infecciones virales, factores perinatales, entre otros. En Chile, todos los estudios han ido mostrando paulatinamente un incremento sostenido en la incidencia, desde el año 1986 con incrementos que van desde un 2,86/100.000 hab al año en 1986 a un 6,5/100.000 hab. En 2010 y 16,5/100.000 hab al año en 2019^{9,10,11,12}.

Genética y DM1

La DM1 es un desorden poligénico. Hasta la fecha se han identificado alrededor de 40 loci de susceptibilidad¹³. La región HLA en el cromosoma 6 contribuye a casi la mitad de la susceptibilidad genética que aumenta el riesgo de DM1¹⁴. Se han descrito una serie de haplotipos de riesgo fuertemente asociados a DM1 tales como los haplotipos DRB1*0401-DQB1*0302 y DRB1*0301-DQB1*0201 que confieren mayor

susceptibilidad, y DRB1*1501 y DQA1*0102-DQB1*0602 que confieren resistencia a la patología¹⁵. Otros genes no HLA también se han asociado a una mayor susceptibilidad como el gen PTPN22, que codifica una proteína tirosin-fosfatasa linfocitaria (LYP) y el gen CTLA4, que codifica para la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, todos descritos también en otras enfermedades de origen autoinmune como la artritis reumatoide, enfermedad celiaca y lupus eritematoso¹⁶. La mayoría de los loci asociados al riesgo de DM1 están involucrados en la respuesta inmune, de esta forma una mayor susceptibilidad genética se encuentra involucrada en una respuesta inmune alterada y una disminución de la tolerancia periférica.

Ambiente y DM1

El componente ambiental como gatillador de la DM1 ha sido ampliamente estudiado tanto desde el punto de vista ecológico, como con estudios de intervención en modelos animales. Ciertos tipos de infecciones virales han sido clásicamente relacionados a nuevos diagnósticos de DM1, entre ellos se encuentra el virus Coxsackie B4, citomegalovirus (CMV), parvovirus, entre otros^{17,18,19,20}. En Chile también se ha estudiado este tipo de asociaciones con CMV, sin encontrar evidencia de asociación relevante²¹. Otros factores ambientales asociados a DM1 han sido algunos elementos de la dieta como la exposición temprana a la proteína de leche de vaca (ASB), lo que ha generado cierto grado de controversia^{22,23}. En Chile, se ha analizado este tipo de asociaciones con lactancia materna efectiva y exposición precoz a leche de vaca con resultados que apoyan este tipo de asociación con una mayor incidencia de la enfermedad^{24,25}. Finalmente, en los últimos años se ha visto un creciente interés por la microbiota intestinal y por el estatus de vitamina D como elementos reguladores de la respuesta inmune en pacientes con DM1, impactando en la incidencia de esta condición^{26,27}.

Epigenética y DM1

La tasa de concordancia entre mellizos monocigóticos varía ampliamente en la DM1, entre 13-67.7%²⁸. La susceptibilidad genética no logra explicar por sí sola el aumento en la incidencia de la DM1, por ejemplo, el genotipo heterocigoto HLA DR3/DR4 tiene un alto riesgo de desarrollar DM1, sin embargo, la mayoría de los portadores de este genotipo no desarrolla la enfermedad²⁹. Estos hechos abren una puerta al control epigenético de la enfermedad. Esta última nos muestra como los factores o estímulos medio ambientales pueden alterar la expresión génica produciendo diferentes fenotipos a través de mecanismos que no alteran la secuencia de ADN, pero que pueden ser heredados³⁰. Los diferentes mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, los microRNAs y la modificación de histonas.

Metilación del DNA: La metilación del ADN es un fenómeno epigenético que modifica la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN, los cuales son heredables permitiendo la adaptación al medio ambiente. Es un fenómeno fisiológico importante en la regulación de la expresión de los genes en mamíferos, principalmente durante la embriogénesis, y es de vital

importancia para mantener el silenciamiento genético con el fin de regular la expresión de los genes, y asegurar un desarrollo normal del ser humano³¹. Estudios en diabetes han mostrado en monocitos CD14+ de mellizos monocigóticos discordantes para DM1, 132 islas CpG asociadas significativamente con la condición de diabetes³². Además, se observó que la diferencias en el patrón de metilación asociado a DM1 se encontró en sujetos positivos para autoanticuerpos de islotes muchos años antes del diagnóstico clínico, lo cual indicaría que estas alteraciones surgen de forma temprana en el transcurso de la enfermedad. Otro estudio mostró que los pacientes con DM1 presentaban hipometilación de 3 islas CpG del promotor de gen de insulina en comparación a los controles³³, alteración que podría ser predictiva de DM1. Por otra parte, un estudio prospectivo reveló que el patrón de metilación de 16 sitios CpG se correlacionó con el tiempo de inicio de nefropatías³⁴. En Chile, los datos han mostrado un perfil global de metilación distinto entre pacientes con DM1 y sujetos sanos³⁵ y un cambio de expresión en la metilación del promotor del gen de TNF α en DM1 comparado al de controles³⁶.

Micro-ARNs: Los microARNs (miARNs) son moléculas de ARN no-codificante de una hebra, compuestos por 20-24 nucleótidos. Estos regulan la expresión génica a través de diferentes mecanismos tanto a nivel traduccional como post-traduccional. Los miARNs son importantes reguladores de la expresión de los ARNs mensajeros (ARNm) y tienen múltiples blancos, jugando un papel fundamental en la regulación de muchos procesos biológicos³⁷. La expresión anormal de los miARNs se ha descrito en cáncer, desordenes metabólicos, diabetes, entre otros^{38,39}. En Chile, se ha demostrado que varios miARNs se expresan diferencialmente en condiciones variables de glucosa y de autoinmunidad^{40,41}.

Modificación de histonas: Las histonas son proteínas críticas en el empaquetamiento del ADN. La modificación de histonas produce cambios conformacionales en la estructura de la cromatina que alteran la accesibilidad de factores de transcripción al ADN. Los residuos en los tallos N-terminales de lisina, arginina y serina de las histonas del nucleosoma son modificadas post-traduccionalmente por acetilación, metilación, ubiquitinización o fosforilación⁴². Estas modificaciones alteran la interacción entre histonas, ADN y proteínas nucleares alterando la expresión génica. La modificación de histonas mejor caracterizada es la acetilación de lisina, esta modificación evita la unión del grupo amino con el ADN, lo cual permite la descompactación de la cromatina y que los factores de transcripción accedan al ADN, mientras que la desacetilación en el extremo terminal de la lisina genera silenciamiento génico⁴³. La acetilación es regulada por enzimas llamadas histona acetil transferasas (HAT) que agregan un grupo acetilo a los tallos de histonas. Por otra parte, existen las enzimas histona deaciltransferasas (HDACs), las cuales se encargan de remover el grupo acetilo. En humanos existen 18 HDACs y para que este proceso se lleve a cabo es necesaria la interacción con MBDs (proteína con unión a metil CpG), para la desacetilación de histonas⁴⁴. Otra modificación de histonas, es la metilación en tallos de residuos de arginina o lisina la cual es regulada por histonas

metiltransferasas. La metilación de la histona H3 en H3K4, H3K36 y H3K79 (H3K4me2, H3K36me2/3 y H3K79me2) se asocia a una mayor expresión génica, mientras que la metilación en H3K9me2/3, H3K27me3 and H4K20me2/3 se relaciona con silenciamiento génico⁴⁵. Un estudio sobre patrones de metilación de la histona H3K9me2 en linfocitos y monocitos periféricos de DM1, mostró un aumento significativo de esta modificación en diferentes genes del alto riesgo para DM1 incluyendo CTLA4^{46,47,48}. Se ha observado una disminución en la expresión de HDAC en células mononucleares de pacientes con DM1^{49,50,51}. La hiperglicemia altera la metilación de histonas, como por ejemplo la metilación de histonas en el promotor del gen NFkB-p65, es resultado de una hiperglicemia previa. Por lo tanto, la modificación de histonas juega un papel importante en la diabetes.

Vitamina D y DM1

Desde 1985 la localización del receptor de vitamina D (VDR) en otros tejidos tales como linfocitos, macrófagos y células del islote pancreático han permitido una fructífera área del conocimiento en relación al rol de la vitamina D en ámbitos como las respuesta inmune⁵². La descripción particular del VDR en macrófagos y linfocitos suscita un importante interés en torno a describir el posible papel de la vitamina D y su receptor en el sistema inmune humano⁵³. En este sentido, un importante avance en esta área se ha logrado establecer a partir de ciertos modelos animales deficientes en vitamina D, los cuales suelen mostrar variabilidad en la respuesta a hipersensibilidad, respuesta que es corregida cuando se suministra el complejo activo de la vitamina D (1, 25 dihidroxivitamina D3). Estos hallazgos indicaron por primera vez la existencia de un posible nexo entre la vitamina D y el sistema inmune. El estudio en modelos animales autoinmunes ha revelado también, una importante información respecto al rol de vitamina D en patologías de autoagresión^{54,55}. En ratones con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), la deficiencia de vitamina D acelera la aparición de síntomas y aumenta la severidad de la enfermedad. Es conocido el rol de la citoquina IL-10 en el IBD, el modelo animal deficiente para IL-10 es capaz de corregir en parte la severidad de su enfermedad con la administración de vitamina D⁵⁶. En diabetes, el modelo más utilizado ha sido el ratón NOD, y los estudios han demostrado que cepas carentes de vitamina D incrementan notablemente la incidencia de DM1. La administración controlada de vitamina D, es capaz de reducir la incidencia (del orden del 30-40%) y disminuir la aparición de lesiones severas propias de la enfermedad⁵⁷. La acción de la vitamina D como inmunosupresor parece ser específica y no interviene con la capacidad del huésped para actuar defensivamente frente a una infección oportunista, esto debido a que no actúa sobre células B, ya que ellas no poseen cantidades apreciables de VDR^{58,59}.

Microbiota y DM1

La microbiota intestinal puede ejercer un efector protector frente al desarrollo de la DM1⁶⁰. El sistema inmune ha desarrollado diversos mecanismos para detectar, defenderse e incluso destruir

ARTÍCULO DE REVISIÓN

los microorganismos perjudiciales para el organismo, entre los cuales se incluyen los péptidos antimicrobianos naturales y las proteínas que atacan a las bacterias alterando su membrana celular^{61,62}. Un estudio en DM1 centró su atención en un subtipo de péptidos antimicrobianos, las catelicidinas, que además de su función protectora también han mostrado capacidad inmunorreguladora en varias enfermedades autoinmunes⁶³.

La microbiota intestinal en niños con DM1 es diferente a la de los niños sanos, lo que abre la puerta al desarrollo de estrategias para controlar el avance de la enfermedad mediante la modificación de la flora intestinal. Incluso se ha llegado a plantear que algunas bacterias intestinales tienen relación con el grado de control glicémico de los pacientes. Una investigación realizada en niños con DM1 y niños sanos pareados por edad y similitud dietaria mostró que la flora intestinal de ambos grupos es diferente. Además, la cantidad de bacterias esenciales para mantener la integridad intestinal fue significativamente menor en los niños con DM1. Esta investigación en humanos y los hallazgos en ratones podría sugerir que el desarrollo de la DM1 estaría directamente relacionado a la modulación de la microbiota^{64,65}.

Vitamina D, Microbiota Intestinal y DM1

Algunos estudios han sugerido que los niveles de vitamina D circulantes pueden tener influencia sobre el perfil de la microbiota intestinal. Si bien ya se conocía la relación entre la vitamina D y la homeostasis del sistema inmunológico, algunos estudios han hecho énfasis en que esta relación pasaría a través de las interacciones con la microbiota intestinal⁶⁶. La mucosa intestinal de pacientes con DM1 presenta anomalías en el perfil inflamatorio y estas están relacionadas con la microbiota. Si bien los mecanismos subyacentes a esta relación son complejos, la vitamina D podría estar directamente involucrada en su control y regulación⁶⁷. Al respecto, modelos murinos como el NOD han demostrado que una dosis de 800 UI/día fue acompañada de una expansión de células T reguladoras y que esta terapia, en un modelo autoinmune con DM1 fue acompañado también por una modificación de la microbiota intestinal⁶⁸. Este tipo de regulación ya ha sido observado en otras patologías autoinmunes⁶⁹ y abre una puerta importante que puede ser aplicada en la DM1. Una reciente revisión en DM1 y microbiota concluye que los perfiles del microbioma intestinal de los pacientes con T1D difiere con controles sanos y que los pacientes con DM1 pueden sufrir alteraciones intestinales, cambios en la diversidad bacteriana, inflamación y mal control metabólico⁷⁰. Todos estos componentes se han relacionado directa o indirectamente a la vitamina D, por lo que un estudio acabado entre genómica microbiana, estatus glicémico, productos del microbioma (ej. ácidos grasos de cadena corta como el butirato) e inflamación se hacen cada día más necesarios, con el objetivo de dilucidar si la vitamina D realmente podría ser una molécula clave en este puzzle, a través de la regulación de los mecanismos epigenéticos.

Referencias

1. Rodríguez-Calvo T, et al. β -Cell mass versus function in type 1 diabetes

2. Narsale A, et al. Memory T Cells in Type 1 Diabetes: The Devil is in the Detail. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(8): 61.
3. Walker LS, et al. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2016; 183(1): 16-29.
4. Coppieters KT, et al. Trials in type 1 diabetes: Antigen-specific therapies. *Clin Immunol.* 2013; 149(3): 345-55.
5. Størling J, et al. Type 1 Diabetes Candidate Genes Linked to Pancreatic Islet Cell Inflammation and Beta-Cell Apoptosis. *Genes (Basel).* 2017; 16: 8(2). pii: E72.
6. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 857-866.
7. Soltész G, et al. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes.* 2007 (Suppl 6): 6-14.
8. Moltchanova EV, et al. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med.* 2009; 26(7): 673-678.
9. Carrasco E, et al. One of the lowest validated incidence rates of insulin dependent diabetes mellitus in the Americas: Santiago, Chile. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996; 34(Suppl): S153- S157.
10. Carrasco E, et al. Type 1 diabetes mellitus incidence in Santiago, Chile. Analysis by counties in the period 2000-2004. *Rev Med Chil.* 2006; 134(10): 1258-1264.
11. Carrasco E, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev.* 2006; 22(1): 34-37.
12. Tampe I, Garfias C, Borzutzky A, Slaibe L, García H. Incidence of type 1 diabetes in Chilean children between 2006 and 2021: Significant increase during the COVID-19 pandemic. *Acta Diabetologica.* 2023 aug 14. doi: 10.1007/s00592-023-02163-3.
13. Pociot F, et al. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2331-2339.
14. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 101-112.
15. Rojas-Villarraga A, et al. HLA-Class II in Latin American patients with type 1 diabetes. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 666-673.
16. Steck AK, et al. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem.* 201; 57(2): 176-185.
17. Hober D, et al. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: Queries and answers. *Curr Opin Infect Dis.* 2013; 26(3): 263-269.
18. Alidjinnou EK, et al. Enterovirus persistence as a mechanism in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014; 18(100): 273-282.
19. Coppieters KT, et al. Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. *APMIS.* 2012; 120(12): 941-949.
20. Craig ME, et al. Viruses and type 1 diabetes: A new look at an old story. *Pediatr Diabetes.* 2013; 14(3): 149-158.
21. Santos JL, et al. Associations between HLA-DQB1 high-risk alleles and type I diabetes do not depend on cytomegalovirus antibody status at onset: A case-parent study conducted in Chile. *Immunol Cell Biol.* 2000; 78(3): 259-263.
22. Virtanen SM. Dietary factors in the development of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2016 (Suppl 22): 49-55.
23. Serena G, et al. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2015; 7(9): 7143-7162.
24. Perez-Bravo F, et al. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med.* 1996; 74(2): 105-109.
25. Pérez-Bravo F, et al. Duration of breast feeding and bovine serum albumin antibody levels in type 1 diabetes: A case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4(4): 157-161.
26. Endesfelder D, et al. Gut Immunity and type 1 Diabetes: A Mélange of Microbes, Diet, and Host Interactions?. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(7): 60.
27. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 108(2): 201-209.
28. Xiang Z, et al. The epigenetic mechanism for discordance of autoimmunity in monozygotic twins. *J Autoimmun.* 2017; pii: S0896-8411(17)30241-X. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.003.
29. Stankov K, et al. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics.* 2013; 132(6): 1112-1122.
30. Picascia A, et al. Epigenetic control of autoimmune diseases: from bench to bedside. *Clin Immunol.* 2015; 157(1): 1-15.
31. Ambrosi C, et al. Dynamics and Context-Dependent Roles of DNA Methylation. *J Mol Biol.* 2017; 429(10): 1459-1475.

32. Paul DS, et al. Increased DNA methylation variability in type 1 diabetes across three immune effector cell types. *Nat Commun.* 2016; 29(7): 13555.
33. Elboudwarej E, et al. Hypomethylation within gene promoter regions and type 1 diabetes in discordant monozygotic twins. *J Autoimmun.* 2016; 68: 23-29.
34. Rakyán VK, et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet.* 2011; 7(9): e1002300.
35. Arroyo-Jousse V, et al. Global DNA methylation and homocysteine levels are lower in type 1 diabetes patients. *Rev Med Chil.* 2015; 143(5): 562-568.
36. Arroyo-Jousse V, et al. Epigenetics in type 1 diabetes: TNFa gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *Br J Nutr.* 2016; 116(11): 1861-1868.
37. Ventriglia G, et al. MicroRNAs: Novel Players in the Dialogue between Pancreatic Islets and Immune System in Autoimmune Diabetes. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 749734.
38. Isaacs SR, et al. MicroRNAs in type 1 Diabetes: Complex Interregulation of the Immune System, β Cell Function and Viral Infections. *Curr Diab Rep.* 2016; 16(12): 133.
39. Zheng Y, et al. miRNAs: Novel regulators of autoimmunity-mediated pancreatic β -cell destruction in type 1 diabetes. *Cell Mol Immunol.* 2017; 14(6): 488-496.
40. Salas-Pérez F, et al. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. *Immunobiology.* 2013; 218(5): 733-737.
41. Estrella S, et al. Expression of miR-22 and miR-150 in type 1 diabetes mellitus: Possible relationship with autoimmunity and clinical characteristics. *Med Clin.* 2016; 47(6): 245-247.
42. Sleiman SF, et al. Putting the 'HAT' back on survival signalling: The promises and challenges of HDAC inhibition in the treatment of neurological conditions. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2009; 18: 573-584.
43. Yost JM, et al. Targets in epigenetics: Inhibiting the methyl writers of the histone code. *Curr Chem Genomics.* 2011; 5(Suppl 1): 72-84.
44. Roche J, Bertrand P. Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2016; 121: 451-483.
45. Boros J, et al. Polycomb repressive complex 2 and H3K27me3 cooperate with H3K9 methylation to maintain heterochromatin protein 1a at chromatin. *Mol Cell Biol.* 2014; 34(19): 3662-3674.
46. Wang Z, et al. Epigenetic Alterations in Cellular Immunity: New Insights into Autoimmune Diseases. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 41(2): 645-660.
47. Miao F, et al. Profiles of epigenetic histone post-translational modifications at type 1 diabetes susceptible genes. *J Biol Chem.* 2012; 287(20): 16335-16345.
48. Miao F, et al. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: An epigenetic study in diabetes. *Diabetes.* 2008; 57(12): 3189-3198.
49. Miao F, et al. Evaluating the role of epigenetic histone modifications in the metabolic memory of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014; 63(5): 1748-1762.
50. Gray SG, et al. Role of histone and transcription factor acetylation in diabetes pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(5): 416-433.
51. Al-Haddad R, et al. Epigenetic changes in diabetes. *Neurosci Lett.* 2016; 20(625): 64-69.
52. De Luca H, Cantorna MT. Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15: 2579-2585.
53. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular action of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998; 78: 1193-1231.
54. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25 dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr.* 1999; 129: 1966-1971.
55. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr.* 1998; 128: 68-72.
56. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BC. 1,25 dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr.* 2000; 130: 2648-2652.
57. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of type 1 diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D. *Diabetologia.* 1994; 37: 552-558.
58. Cantorna MT, Hullet DA, Redaelli C, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D prolong grafts survival without compromising host resistance to infection or bone mineral density. *Transplantation.* 1998; 66: 828-831.
59. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25 dihydroxyvitamin D is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF- β 1 and IL-4. *J Immunol.* 1998; 160: 5314-5319.
60. Nielsen DS, et al. Beyond genetics. Influence of dietary factors and gut microbiota on type 1 diabetes. *FEBS Lett.* 2014; 588: 4234-4243.
61. Mejía-León ME, et al. Diet, microbiota and immune system in type 1 diabetes development and evolution. *Nutrients* 2015; 7: 9171-9184.
62. Chen J, et al. Dysbiosis causes by vitamin D receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 618-626.
63. Maffei C, et al. Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes. *Diab Metab Res Rev.* 2016; 32(7): 700-709.
64. Murri M, et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: A case-control study. *BMC Medicine* 2013; 11: 46.
65. Leiva-Gea I, Sánchez-Alcoholado L, Martín-Tejedor B, Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Urda-Cardona A, Tinahones FJ, Fernández-García JC, Queipo-Ortuño MI. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children with type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2018; 41(11): 2385-2395.
66. Rabbone I, Traversi D, Scafoli G, Vallini C, Carletto G, Masante I, Durazzo M, Collo A, Belci P, Ferro A, Cadario F, Savastio S, Carrera D, Cerutti F, Siliquini R. *Acta Diabetol.* 2020; 57(11): 1337-1349.
67. Pellegrini S, et al. Duodenal mucosa of patients with type 1 diabetes shows distinctive inflammatory profile and microbiota. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1468-1477.
68. Martens PJ, Centelles-Lodeiro J, Ellis D, Cook DP, Sassi G, Verlinden L, Verstuyf A, Raes J, Mathieu C, Gysemans C. High Serum Vitamin D Concentrations, Induced via Diet, Trigger Immune and Intestinal Microbiota Alterations Leading to Type 1 Diabetes Protection in NOD Mice. *Front Immunol.* 2022; 13: 902678.
69. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, Saad SMI, Sun, J. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 362.
70. Abuqwider J, Corrado A, Scidà G, Lupoli R, Costabile G, Mauriello G, Bozzetto L. Gut microbiome and blood glucose control in type 1 diabetes: A systematic review. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1265696.