DEBATE

Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus tipo 1

Strategies for the prevention of type I diabetes mellitus

Dr. Manuel Emiliano Licea Puig,[I] Dra. Teresa Marqarita González Calero[II]

[I] Centro de Atención al Diabético. La Habana, Cuba.
[II] Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1, muestra una fase progresiva crónica prolongada y predecible en la actualidad en la mayoría de los individuos. Los recientes avances en la comprensión de la etiología autoinmune de la diabetes tipo 1, justifican la aplicación de novedosos métodos de intervención inmunológicos. El propósito de este trabajo es revisar los aspectos más relevantes en relación con la prevención de la diabetes mellitus tipo I y las posibles estrategias. Las medidas de intervención incluyen métodos inmunológicos: deprivación de proteínas de origen bovino, plasmaféresis, insulinoterapia temprana, administración de insulina y de antígeno GAD por vía oral; empleo de agentes inmunosupresores, inmunomoduladores o inmunoterapias semiespecíficas. Se ha utilizado tratamientos no inmunológicos: empleo de medicamentos antinflamatorios no esteroideos o antioxidantes, previo al inicio de la intolerancia a la glucosa y de la presencia de complicaciones vasculares. En la actualidad, se están realizando diferentes ensayos sobre posibles tratamientos preventivos de la diabetes mellitus tipo 1, aunque ninguno de ellos muestra seguridad y eficacia de forma convincente, el empleo racional de nuevos y potentes medicamentos inmunosupresores o inmunomodulares, constituye un atractivo proceder en la verdadera prevención del desarrollo y progresión del proceso autoinmunológico que caracteriza a esta enfermedad en individuos considerados de alto riesgo.

Palabras clave: prevención, diabetes tipo 1, prediabetes, anticuerpos, genética.

ABSTRACT

Type I diabetes mellitus shows long chronic progressive phase that is now predictable in most of individuals. Recent advances in the understanding of autoimmune etiology of this type of diabetes warrant the implementation of novel methods of immunological interventions. This paper was aimed at reviewing the most relevant aspects on the prevention of type I diabetes mellitus and probable strategies. The intervention measures covered the following immunological methods: deprivation of bovine proteins, plasmapheresis, insulin-based therapy, oral administration of insulin and GAD antigen; use of immunosupressors, immunomodulators and semi-specific immunotherapies. Non-immunological treatments have been used such as use of non-steroidal anti-inflammatory or antioxidant drugs prior to onset of intolerance to glucose, and the presence of vascular complications. Several trials on possible preventive treatments for type I diabetes mellitus are being performed, but none of them has been so far enough safe and efficient in a convincing way; the rational use of new and potent immunosuppresors or immunomodulators is an attractive procedure to prevent the development and progression of the autoimmune process that characterizes this disease in "high risk" individuals.

Keywords: prevention, type I diabetes mellitus, prediabetes, antibodies, genetics.

INTRODUCCIÓN

Durante las pasadas décadas, se logró un incremento significativo en la calidad de la atención a las personas con diabetes mellitus (DM) mediante el empleo de avanzados métodos de monitorización de glucosa, control glucémico a largo plazo con el uso de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), insulinas altamente purificadas y análogos, así como el tratamiento optimizado sobre la base de múltiples dosis de insulina o bombas de infusión continua.

A pesar de los progresos alcanzados en el control de este síndrome, se hace difícil lograr un control metabólico óptimo de forma mantenida. Es necesario el empleo de nuevas estrategias terapéuticas en aras de prevenir la aparición del Síndrome Diabético.

ESTRATEGIAS UTILIZADAS EN LA PREDICCIÓN DE LA DIABETES TIPO 1

La DM tipo 1 (DM 1) se caracteriza por la destrucción de los islotes pancreáticos, células β y una insulinopenia total con tendencia a la cetosis en condiciones basales. En general, se diagnostica durante la juventud y los afectados necesitan de la administración diaria de insulina para vivir.[1]

Al diagnóstico, se calcula que solo queda indemne el 10 % de la población de células β. El proceso comienza de manera insidiosa, antes de aparecer la intolerancia a la glucosa. Durante su desarrollo, los susceptibles se detectan por la presencia de

marcadores inmunológicos y estudios que muestran la pérdida progresiva de la capacidad secretora de las células β.[2]

Diversas razones justifican el cribado de una enfermedad o condición: que sea grave, la precisión del cribado sea alta, el procedimiento de cribado sea aceptable para los sujetos involucrados, y la detección precoz implique una mejoría en su pronóstico.[3]

Con el paso de los años se han presentado diversos modelos de predicción. En la actualidad el que expresa mayor precisión en cuanto a susceptibilidad individual resulta en personas con anticuerpos positivos, secreción anormal de insulina y algún grado de intolerancia a la glucosa. En estas condiciones más del 50 % de los sujetos evolucionan en un tiempo aproximado de 5 años hacia la DM franca.[3]

En la predicción del riesgo de DM 1, se distinguen tres tipos de marcadores: inmunológicos, genéticos y metabólicos.

MARCADORES INMUNOLÓGICOS

Los marcadores actualmente medibles por técnicas asequibles, reproducibles, y con una estandarización suficiente, son algunos de los anticuerpos dirigidos contra determinados antígenos de la célula β, uno o varios de los cuales se encuentran presentes al inicio clínico de la DM 1 en al menos en el 90 % de los sujetos.[4]

Se han identificado múltiples antígenos de la célula β, frente a los cuales existe una respuesta en forma de anticuerpos o una respuesta inmune celular detectable. Un gran número de estudios han confirmado la presencia de muchos de estos anticuerpos, en el suero de sujetos que desarrollan el síndrome meses-años antes de que la DM 1 se haga evidente clínicamente. En la actualidad se utilizan los anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de las célula del islote (ICA), la isoforma 65 de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD), la tirosinfosfatasa de membrana IA2 (anti-IA2), y los autoanticuerpos antinsulina (IAA).[5]

La combinación de dos o más anticuerpos incrementa la capacidad de predicción en poblaciones de riesgo. Por su mayor costo y dificultad metodológica, los ICA han sido desplazados como *test* de cribado de primera línea por la combinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA2, que permite predecir con elevada sensibilidad (de hasta más del 85 %) y especificidad (de hasta el 98 %) el desarrollo de la DM en familiares de primer grado (FPG) de personas con DM 1. A estos se añaden, principalmente en edad pediátrica, los IAA que en caso de estar presentes en estos familiares, aumentan el riesgo de desarrollo de una DM 1. En estudios de predicción con sujetos menores de 10 años, se recomienda determinar la combinación de anticuerpos anti-GAD e IAA para el cribado de primera línea.[5] Aquellos con posibilidad para mayor número de anticuerpos, y con títulos más elevados son los que presentan un riesgo mayor de desarrollar DM 1. Al identificar la posibilidad para alguno de los anticuerpos en el cribado de primera línea, se debe completar la caracterización del riesgo determinando un tercero y un cuarto anticuerpo. Se recomienda como cribado de segunda línea la determinación de ICA e IAA, siendo sustituida esta última especificidad por los anticuerpos anti-IA2 en personas menores de 10 años.

MARCADORES GENÉTICOS

En la DM 1 existe un substrato genético de predisposición de naturaleza poligénica. Los factores genéticos actúan además como factores moduladores de la intensidad y de la cronobiología de la agresión autoinmune contra las células β. La susceptibilidad viene conferida por alelos comunes en la población de genes por lo demás normales, que ocurriría en combinaciones desfavorables. En torno al 10-15 % de los casos tienen o tendrán algún familiar de primer grado afectado por la enfermedad (progenitores, hermanos o hijos). El riesgo global en estos familiares es 20 veces superior al de la población general. Entre ellos, los que presentan mayor riesgo son los hermanos de probandos con DM 1. La concordancia entre hermanos está en torno al 6 % y es del 15 % para hermanos con antígeno leucocitario humano (HLA) idénticos, y 50 % para gemelos monocigotos.[7]

La región del genoma humano en el que se ha encontrado un mayor ligamiento con la enfermedad es la que codifica los antígenos del Sistema Mayor de Histocompatibilidad de clase II, que se identifica como la región IDDMI. Esta asociación varía según el grupo étnico y el entorno geográfico. En población europea de la raza blanca, los haplotipos de mayor riesgo están asociados a DR3 y DR4, y en particular a determinados haplotipos DQ asociados: DQA1*0501-DQB1*0201, y DQA1*0301-DQB1*0302. El haplotipo DR2 asociado a DQA1*0102-DQB1*0602 confiere protección para la DM 1.

Se puede afirmar que la susceptibilidad conferida por IDDM1 está en torno al 45 %, no existe ninguna otra región del genoma con el mismo nivel de ligamiento a la DM 1. Existen otros genes de susceptibilidad fuera de la región HLA, con menos contribución a la susceptibilidad para el desarrollo de la DM 1, entre los que se destaca el gen de la insulina (IDDM2) que contribuye en aproximadamente en el 10 %.[8,9]

No existe ningún defecto genético que pueda ser relacionado con la presencia de DM1, ni las evidencias de ligamiento o asociación genética de la enfermedad lo son en tanto que variantes de genes, que pueden ser calificados como normales. No existe ningún otro gen o forma alélica que permita predecir de manera precisa la DM 1. No se recomienda la determinación de los marcadores genéticos que han mostrado asociación con la DM 1, principalmente los HLA de clase II, como método inicial de cribado de riesgo. Sin embargo, es cierto que la determinación de los alelos HLA ayuda a delimitar el nivel de riesgo o de protección contra la DM 1, cuando se añaden a la determinación inicial de autoanticuerpos. Existen estudios de prevención que han utilizado la determinación de HLA de riesgo o protección como método para dar mayor precisión a la definición de riesgo, y como criterio de inclusión o exclusión en los ensayos.[10]

La búsqueda de genes diabetógenos sigue en marcha con el objetivo de obtener sus productos génicos, lo que permitirá mejorar el consejo genético, el diagnóstico fetal por amniocentesis, la detección de personas predispuestas, y la manipulación genética con el fin de modificar la predisposición o reemplazar la función génica.

MARCADORES METABÓLICOS

El principal marcador metabólico para completar la evaluación del riesgo en sujetos portadores de autoanticuerpos, consiste en la medición de la primera fase de liberación de la insulina mediante la realización de una prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (TTGIV).[11]

La disminución de la insulinosecreción precoz es detectable antes de que aparezcan alteraciones en la tolerancia oral a la glucosa. La disminución de dicha fase de la insulinosecreción permite detectar sujetos con positividad para autoanticuerpos con mayor riesgo de desarrollar la DM 1 a corto plazo. La normalidad de este parámetro no excluye el riesgo en familiares de primer grado a largo plazo. La evaluación de la insulinosecreción precoz, y de la tolerancia oral a la glucosa son métodos de evaluación de riesgo y de seguimiento de rutina en ensayos de prevención primaria y secundaria.[12]

VALOR PREDICTIVO DE LA COMBINACIÓN DE LOS DISTINTOS MARCADORES

El uso de varios anticuerpos y su combinación oportuna permite predecir el riesgo de forma aproximada. Numerosos estudios coinciden en mostrar que, mientras que la presencia de un anticuerpo supone un riesgo de 20 % para desarrollar DM tipo 1 a los 10 años, la de dos lo eleva al 40 % y la de tres o más supera el 90 %. La detección de dos o más autoanticuerpos en familiares de primer grado de personas con DM 1 confiere un riesgo acumulativo para desarrollar DM 1 del 60 al 90 %, y en algunos estudios sobrepasa esta última cifra entre los cinco y diez años de seguimiento. La combinación de genes de susceptibilidad genética de la enfermedad, los autoanticuerpos y el uso de pruebas metabólicas, muestran una elevada eficacia en la predicción de DM 1 tanto en estos familiares como en la población general y ayudan a conocer el estadio preclínico en que se encuentra el sujeto estudiado.[13,14]

ESTADO DE PREDIABETES

Es el período previo a la aparición de los síntomas clínicos de la DM 1, con una duración de meses o años. En él se desencadenan procesos de autoinmunidad que conducen a la destrucción progresiva de la masa de células β, con la disminución y posterior abolición de la respuesta secretora de insulina.

En la historia de la DM 1 la presencia de glucemia en ayunas alterada (GAA) y tolerancia a la glucosa alterada (TGO) constituyen expresión tardía de destrucción importante de las células β, y refleja la inevitable aparición de la enfermedad. Para el diagnóstico de prediabetes es necesario demostrar la presencia de marcadores inmunológicos (anticuerpos), capaces de identificar estadios precoces que permitan una intervención.[12]

Sobre la base de los conocimientos de la etiología autoinmune de la DM 1 y los mecanismos intrínsecos del funcionamiento de la célula β, se han podido subdividir los estadios que anteceden la aparición del síndrome.

CLASIFICACIÓN DE LA PREDIABETES[12]

1. Según cantidad de autoanticuerpos detectados:

- No prediabetes: negativos para los cinco autoanticuerpos asociados a la DM 1.

- Prediabetes temprana: un solo autoanticuerpo asociado a DM tipo 1.

- Prediabetes avanzada: dos autoanticuerpos asociados a DM 1.

- Prediabetes tardía: al menos tres autoanticuerpos asociados a DM.

2. Según la combinación de autoanticuerpos asociados a la DM 1 y la primera fase de liberación de insulina durante la prueba de sobrecarga intravenosa a la glucosa:

- No prediabetes: negativos para los cinco autoanticuerpos asociados a la DM 1.

- Prediabetes temprana: un autoanticuerpo asociado a DM 1, con valores normales en la primera fase de liberación de insulina.

- Prediabetes avanzada: dos autoanticuerpos asociados a DM 1, con valores normales en la primera fase de liberación de insulina.

- Prediabetes tardía: un autoanticuerpo asociado a DM tipo 1, con valores anormales de la primera fase de liberación de insulina.

3. También se puede clasificar en:

- Prediabetes autoinmune: marcadores inmunológicos y sin alteración en la primera fase de liberación de insulina.

- Prediabetes autoinmune deficiente de insulina: marcadores inmunológicos con liberación inadecuada de insulina.

Esta clasificación permite predecir que individuos con prediabetes tardía o aquellos con marcadores inmunológicos directamente contra la célula β y disminución de la primera fase de liberación de la insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa, por debajo del tercer percentil (de una población no diabética), desarrollarán el síndrome en los próximos tres a cuatro años del diagnóstico.[15]

El principal objetivo en la predicción temprana de la DM 1, es preservar la masa de células β y frenar la destrucción inmunológica antes del diagnostico clínico, preservar la homeostasis de glucosa y disminuir la frecuencia de eventos agudos.

MARCADORES PREDICTIVOS DEL ESTADO DE PREDIABETES

Los nuevos métodos de laboratorio para identificar individuos considerados como de "alto riesgo" para desarrollar DM, pueden clasificarse:[16-18]

1. Determinación del antígeno leucocitario humano (HLA).

2. Detección de anticuerpos contra las células insulares (ICA).

3. Detección de anticuerpos contra la insulina (AAI).

4. Detección de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) o proteína 64 K.

5. Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa rápida.

Determinación del HLA

El Sistema Mayor de Histocompatibilidad es un complejo genético central para el reconocimiento inmunológico, con funciones relevantes en la susceptibilidad y protección frente a diversas enfermedades. Sus genes estructurales se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 y ocupan 35 000 Kb. Las regiones HLA se dividen en clase I, clase II y clase III. Los *loci* clase I (HLA-A, B, C, E, F, G, H) codifican para la expresión de glicoproteínas (cadenas alfa; PM 44 Kda) que se acoplan en forma no covalente a una B2 microglobulina. Los HLA-A, B y C se expresan sobre la superficie de todas las células nucleadas del organismo, mientras que las HLA-E, F, G y H son antígenos de diferenciación muy importantes en el desarrollo embrionario y en la maduración fetal.[19]

La función de las moléculas clase I es unir péptidos de los antígenos procesados de origen endógeno, así como fragmentos de antígenos propios para presentarlos al receptor de las células T (TCR) que se halla sobre los linfocitos T citotóxicos (con marcador CD8) e inducir la lisis de las células infectadas y las células tumorales. Los péptidos se unen a las moléculas clase I en el retículo endoplásmico, para que este tome su configuración correcta. El complejo clase I-péptido es transportado a la superficie, donde es reconocido por los linfocitos T. La región de clase II es compleja, tiene 22 *loci* agrupados en las siguientes regiones: HLA-DR, DQ, DQB, DNA, DP, TAP1, TAP2, LMP2 y LMP7.[20]

Los genes DR, DQ y DP tienen un gen A que codifica para la cadena pesada alfa (PM 33 Kda) y los genes B (PM 28 Kda) que codifican para las cadenas ligeras B1, 3,4,5 y 6 de DR (B2 es un seudogen) y las Bl de DQ y DP. Los antígenos clase II se expresan sobre las células presentadoras de antígeno, linfocitos B, monocitos y linfocitos T cooperadores o T activados. Las moléculas clase II se asocian con una cadena invariable *(in),* la cual transporta las vesículas ácidas de las células. Allí, la clase II se desprende de ella y une a los péptidos procesados de los antígenos exógenos. Existe competencia entre los diversos péptidos y las diferentes clases I y II. Los complejos clase II-péptido emergen a la superficie celular y el clase II presenta al antígeno al TCR de la célula T cooperadora (CD4) para que se induzca la respuesta inmunológica. Los genes TAP se encargan del transporte y los LMP del procesamiento del antígeno (para clase I) y la HPS-70 del transporte de clase II. Los genes clase III están intercalados entre clase I y II e incluyen a los que codifican para C4A, C4B, C2 y FB del complemento y a los CyP 2lA y CyP 21B que gobiernan la síntesis de la 21-hidroxilasa. Entre la clase I y III se ubican los genes para el factor de necrosis tumoral-α (TNF-alfa) y MSP-70. Con los métodos convencionales de tipificación de HLA se han identificado 158 antígenos HLA. Con el análisis molecular se ha demostrado un micropolimorfismo que identifica variaciones hasta en un par de bases entre un alelo y otro y hasta el momento se han descrito 277 alelos. La biología molecular se hace necesaria para realizar tipificaciones exactas. El conocimiento alcanzado en los últimos años ha incrementado la comprensión de los mecanismos de inducción de la respuesta inmunológica, los mecanismos de asociación con distintas enfermedades y los de alorreactividad.[21]

Se ha establecido con precisión que la DM 1 tiene una base de trasmisión genética y se considera que los sujetos con IILA DR3 y DR4 presentan un riesgo incrementado para su desarrollo. Los sujetos que poseen de forma individual estos genes

específicos, tienen un riesgo 4 veces mayor de desarrollar DM 1 que la población general. Cuando ambos genes (DR3 y DR4) están presentes el riesgo relativo se incrementa a doce.[21]

Una alteración específica en los aminoácidos de la cadena B, DQ con ausencia de ácido aspártico en la posición 57, se asocia a un incremento del riesgo de padecer la DM tipo 1.[22] No está esclarecida la presencia de uno o varios genes de susceptibilidad a nivel del cromosoma 6, ni la existencia de genes adicionales de susceptibilidad situados en otros cromosomas.

Detección de anticuerpos contra la descarboxilasa del acido glutámico (GAD)

En 1990, *Baekkeskov y otros*[23] demostraron que el antígeno conocido como proteína G4K, presente en la membrana de la célula β, tenía una estructura similar a la enzima que convierte el ácido glutámico en ácido gamma aminobutírico (GABA), lo que abrió nuevas perspectivas en la comprensión de las bases moleculares de la patogénesis de la DM. El antígeno (GAD), se considera como uno de los candidatos principales para desencadenar el proceso autoinmune de la DM.

GAD comprende dos formas antigénicas denominadas GAD-67 y GAD-65, codificadas por genes diferentes, diseminado por diversos tejidos: cerebro, tejido insular. Durante la agresión autoinmune, el organismo produce anticuerpos contra este antígeno, lo que induce la destrucción inmunológica de la célula ß. Los anticuerpos anti-GAD están presentes en el 80 % de los individuos en el estado de prediabetes, por lo que su identificación temprana tiene un importante significado en las estrategias de prevención de la DM 1.[21-24] La complejidad del ensayo para su determinación limita su empleo. Por otra parte, persisten interrogantes sobre las relaciones entre el GAD y la proteína 64 K.[24]

Detección de anticuerpos contra las células insulares (ICA)

El 80 % de las personas que debutan con DM 1 son ICA positivos. Se han descrito varios anticuerpos contra los islotes pancreáticos: contra el citoplasma celular, contra la superficie celular y los dependientes o no dependientes del complemento. Para su determinación se emplea la inmunofluorescencia indirecta en secciones de páncreas de cadáveres humanos.[25]

Detección de anticuerpos antinsulina (AAI)

Desde la década de los sesenta, se comprobó la presencia de anticuerpos contra la insulina en personas con DM. Estudios epidemiológicos confirman la presencia de AAI en personas con DM de reciente comienzo y en familiares en primer grado o con HLA sugestivo, para desarrollar DM tipo 1.[26] El 50 % de estas personas, en su mayoría niños y adolescentes, tienen AAI demostrables.
Para su determinación se utiliza el método de inmunoprecipitación de insulina I-125.[27]

Prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa rápida

El Grupo Clínico de la Clínica Joslin, ha desarrollado la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa rápida y toman la primera fase de liberación de insulina, como un

indicador sensible de la pérdida progresiva de la capacidad secretoria de las células β pancreáticas.[28] Los criterios actualmente aceptados para el diagnóstico de prediabetes incluyen la disminución por debajo del tercer percentil de la primera fase de liberación de insulina, respecto a una curva patrón comparable de una población de igual en peso y talla, a la del sujeto estudiado.

Una fórmula de progresión lineal, basada en la cantidad de individuos considerados como de "alto riesgo", que desarrollan la enfermedad durante el período de observación, permite predecir que el 70 % de los individuos ICA positivos, con AAI y pérdida de la primera fase de liberación de insulina por debajo del tercer percentil correspondiente, desarrollarán la enfermedad en los tres años siguientes.[28]

Otros marcadores utilizados incluyen la determinación de anticuerpos contra las proteínas de origen bovino. Se han encontrado anticuerpos contra la secuencia de 17 aminoácidos de la albúmina sérica bovina (ABBOs), lo que ha hecho postular que la exposición temprana (antes de los 9 meses de vida extrauterina) a la leche de vaca, constituye uno de los factores ambientales más importantes para desencadenar el ataque autoinmune a nivel de la célula β pancreática.[29,30] En la actualidad se han realizado estudios ecológicos que confirman esta hipótesis, lo cual abre nuevas perspectivas en la verdadera prevención de la DM 1.

ESTRATEGIAS UTILIZADAS EN LA INTERVENCIÓN EN EL ESTADO DE PREDIABETES

La prevención de la DM 1 es un problema por la baja prevalencia de la enfermedad, la procedencia de hasta el 90 % de casos de la población general con una etiología multifactorial más que probable, y la posibilidad de que existan varios eventos iniciadores. Los estudios de prevención requieren un elevado esfuerzo en recursos y tiempo de duración de los ensayos, ya que se deben prolongar durante años. Se necesita la colaboración de diferentes centros de investigación y con frecuencia multinacional, para reclutar en el caso de familiares de primer grado, un número suficiente de sujetos. El desarrollo de una estrategia preventiva de la DM 1 incluye una serie de etapas, hasta que el tratamiento en concreto pueda aplicarse en ensayos de prevención en humanos.

En el terreno de la prevención de la DM 1, se distingue la *prevención primaria*, que implica la intervención cuando solo existe susceptibilidad. Se interviene para determinar factores de riesgo de la enfermedad y evitarlos. La *prevención secundaria* consiste en identificar el síndrome o los factores de riesgo y cómo intervenir para interrumpir o retrasar el proceso, cuando existen signos de autoinmunidad, con o sin alteración funcional insulinosecretora. La *prevención terciaria* se encarga de investigar las complicaciones clínicas asociadas al comienzo de la DM 1 y se dirige a prevenirlas.[12]

Utilizando estas aproximaciones, se han ensayado en las dos últimas décadas múltiples estrategias:[31]

1. Inmunosupresión generalizada (ciclosporina, azatioprina, corticoides).

2. Agentes antinflamatorios (ketotifeno).

3. Protección frente a radicales libres (nicotinamida, desferroxamina).

4. Reposo de célula β (insulina).

5. Inmunomodulación no específica o semiespecífica (inmunoglobulinas, citocinas, BCG, anticuerpos monoclonales, plasmaféresis).

6. Inducción de tolerancia antigénica (insulina oral/parenteral, DiaPep277, y otros péptidos o ligandos peptídicos).

7. Auténtica prevención primaria (evitar la leche de vaca).

Dos condiciones han impulsado a la intervención farmacológica en el estado de prediabetes: la naturaleza autoinmune del proceso, que justifica el empleo de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores y la existencia de períodos de remisión espontánea en etapas iniciales de la enfermedad, que sugiere al momento del diagnóstico, que no todas las células β están destruidas y en consecuencia, son factibles de protección.

Estos tratamientos han sido utilizados en prevención terciaria con resultados diversos, y ensayados en familiares de primer grado de personas con DM 1.

La mayor parte de las estrategias preventivas son de base inmunológica. La tolerancia inmunológica se define como un proceso fisiológico dentro del sistema inmunitario, que engloba procesos destinados a eliminar o neutralizar la acción de las células T autorreactivas, y de esa forma proteger antígenos titulares propios. La inducción de tolerancia se puede conseguir mediante la administración de un antígeno a determinadas dosis, que pueden producir el fenómeno de tolerancia por diversos mecanismos: inducción de supresión activa, detección clonal o anergia clonal. La inducción de la tolerancia se puede conseguir administrando el antígeno por vía parenteral, o a través de las mucosas. Este tipo de intervención se ha ensayado con éxito en modelos animales, en diversas enfermedades autoinmunes incluyendo la DM 1, con la administración de insulina, GAD y otros péptidos procedentes de antígenos. En humanos se ha practicado esta estrategia.[31]

La intervención primaria está en fase temprana de desarrollo y consiste, en eliminar factores precipitantes asociados a la alimentación (proteína de la leche de vaca) y a diferentes tipos de vacunas. La prevención secundaria, a través de la realización de ensayos clínicos utilizando terapia con nicotinamida e insulina en familiares de primer grado, con riesgo de desarrollar DM 1, permite abrigar la esperanza de prevenir la enfermedad o su inicio clínico.[32] La mayoría de las formas de la prevención primaria y secundaria se exponen a continuación:

Deprivación de proteínas de la leche de vaca

La exposición a antígenos no propios, aunque con parte de sus cadenas peptídicas homólogas a antígenos propios, puede provocar inducción de una respuesta autoinmune con reactividad cruzada que evolucione hacia la enfermedad. Esto explica la presencia de anticuerpos contra péptidos como la albúmina sérica bovina o alguno de sus péptidos en personas con DM en su inicio clínico.[9] Este concepto patogénico, explica su asociación en poblaciones con exposición precoz a las proteínas de la leche de vaca. En el año 2002 se inició el estudio *Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk* (TRIGR, por sus siglas en inglés), un ensayo clínico aleatorizado a doble ciegas controlado con placebo, en recién nacidos de familiares de primer grado con DM 1, portadores de haplotipos HLA de riesgo y no portadores de HLA de protección. Compararon la alimentación con una fórmula con proteínas de leche de vaca frente a una fórmula con hidrolizado de caseína tras lactancia materna en los primeros 6 a 8

meses de vida. Los resultados muestran menor inducción de autoinmunidad contra las células ß en sujetos alimentados con productos libres de proteínas de leche de vaca.[33]

Terapéutica insulínica temprana

La insulinoterapia precoz es capaz de disminuir la progresión de la insulinitis en modelos experimentales (*in vivo*) en ratas BB y NOD (ratas diabéticas no obesas). La insulina es el único autoantígeno específico de las células β. Cuando se administra a determinadas dosis, ya sea oral o parenteral, induce tolerancia inmunológica con predominio de la respuesta supresora de la enfermedad, con disminución o abolición del daño inmune. Se ha comprobado en modelos animales y en estudios humanos, que cuando se administra a dosis elevadas promueve el reposo funcional de la célula β, con mantenimiento de la reserva insulínica residual, lo que las hace menos susceptible al daño inmunológico. En estos elementos se basa su aplicación en la fase preclínica de la DM.

El tratamiento con esta hormona parece favorecer tanto la remisión de la DM 1 de comienzo, como su prevención en sujetos de riesgo. Un esquema insulínico intensivo en personas con DM 1, de reciente diagnostico, es efectivo para la consecución de un rápido período de remisión y proporciona una mejoría de los parámetros metabólicos durante el primer año de evolución.[34,35]

Una prueba previa al trabajo de investigación realizado en la Clínica Joslin, encuentra, que la intervención con tratamientos intensivos insulínicos, enlentece la progresión de la enfermedad. Los resultados alentaron estudios en diferentes instituciones de investigación de los Estados Unidos, Alemania e Italia.[36,37]

El grupo *Diabetes Prevention Trial-type 1 (*DPT-1, por sus siglas en inglés) estudia dos grupos de familiares de primer y segundo grado de diabetes tipo 1, a aquellos con riesgo alto de padecer DM (títulos elevados de anticuerpos) se les administra insulina parenteral y a los que tienen un riesgo menor (títulos de anticuerpos débiles) se les administra insulina oral. Se demuestra que la insulina *per se* es incapaz de prevenir la DM 1 en personas con riesgo de padecerla.[38-40]

Administración del antígeno GAD por vía oral

La administración de antígeno GAD (GADr) por vía oral en animales de experimentación indujo tolerancia inmunológica en estadios subclínicos de la enfermedad.[41]

Inmunosupresores

Ciclosporina

La ciclosporina A es un potente fármaco inmunosupresor que ejerce su acción sobre las poblaciones de linfocitos T cooperantes, sin modificaciones en los linfocitos B, macrófagos, granulocitos ni las funciones de las células *natural killer* (NK). Estudios realizados en Francia, a doble ciego, con la administración de ciclosporina a 122 personas con DM 1 de diagnóstico reciente, no hallan diferencias significativas en la incidencia de remisiones a los nueve y 12 meses de seguimiento, al comparar el grupo estudio con el grupo control.[42] En adolescentes, se encuentra a los cuatro

meses de seguimiento, que el 67 % de los pacientes no necesita insulina para su control glucémico y el 75 % de los que remitieron tempranamente con la administración de ciclosporina, se mantienen sin tratamiento durante un año. [43]

Azathioprina

La azathioprina es un antagonista de las purinas que interfiere la producción de células T-citotóxicas y de células NK. En un enfermo tratado con azathioprina que padecía de artritis reumatoide, y a su vez tenía varios anticuerpos contra las células insulares (ICAs) demostrables, el tratamiento a largo plazo con este fármaco (cinco años) impidió la aparición de la DM. Otros estudios la han utilizado sola o combinada con esteroides con resultados desalentadores. En la actualidad no existen evidencias de beneficios, para el empleo de este fármaco en la prevención de la DM.[44]

FK-506

La introducción de este potente inmunosupresor, desarrollado por la industria farmacéutica japonesa, constituye todo un acontecimiento en el terreno de la inmunosupresion. El FK-506, es un antibiótico macrólido obtenido a partir del hongo *Streptomyces Tsukubaensis*, que a pesar de tener diferencias desde el punto de vista químico con la ciclosporina, actúa de forma similar. Se considera que es 100 veces más potente que la ciclosporina y es menos toxico. Por tanto, la introducción de este potente medicamento, abre nuevos horizontes en el tratamiento a largo plazo en el estado de prediabetes. En la actualidad se ha utilizado en el campo de la transplantología (transplante de páncreas) y en ratas NOD, en las que se ha comprobado que previene el desarrollo de la insulinitis que antecede a la aparición de la DM, con excelentes resultados.[45]

Inmunomoduladores no específicos

Fotoforesis

Se ha empleado para prolongar el período de remisión en el estado de prediabetes. El procedimiento consiste en conjugar la irradiación extracorporea y la aplicación de luz ultravioleta a linfocitos tratados previamente con Metoxalen. Una vez realizado el procedimiento, las células linfocitarias son nuevamente reinfusionadas al paciente. En personas con DM 1 de reciente comienzo tratados con dicho proceder, las necesidades de insulina y el control glucémico se mantienen estables por un periodo de un año.[47]

Inmunoterapia semiespecífica

Inmunoterapia mediada por péptidos

La existencia de péptidos que compiten con la unión de las moléculas del Sistema Mayor de Histocompatibilidad, es el fundamento teórico para el bloqueo de la activación de las células T en el proceso de desarrollo de la DM 1. Dichos péptidos se han utilizado de forma experimental para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes. Algunos resultados preliminares sugieren que se comportan como agentes bloqueadores, lo que previene la transferencia de diabetes en ratas NOD. Entre los posibles candidatos para el tratamiento preventivo de la DM, se incluyen los péptidos que poseen mimetismo molecular con los antígenos de las células β, tales

como la ABBOs, proteína que reacciona en forma cruzada con el antígeno P-69, la proteína PZ-C *Coxsackie*, la cual reacciona de forma cruzada con el GAD y otras proteínas de origen viral en estudio.[47]

Anticuerpos monoclonales (AcMo)

Algunos anticuerpos monoclonales han sido potencialmente útiles en el estado de prediabetes experimental. Dichos anticuerpos se producen a partir de la fusión de células secretoras de anticuerpos con células tumorales (de mielomas). Las células de mieloma híbrido resultante o "hibridoma," expresan tanto la propiedad del linfocito de producir anticuerpos contra antígenos específicos, como el carácter inmortal de las células mielómicas. Esta propiedad específica de los hibridomas de producir "anticuerpos específicos," se ha empleado en el estado de prediabetes con el objetivo de suprimir o modular la respuesta inmune. Sus acciones se resumen en un bloqueo de linfocitos T cooperantes, generalizado de la respuesta linfocítica, de la presentación del antígeno, del reconocimiento del antígeno por el receptor de células T, de la activación de la presentación del Sistema Mayor de Histocompatibilidad y del efecto de otras citocinas.[48,49]

Estimulación del sistema inmune

La estimulación del sistema inmune, con adyuvante de *Freund* o con BCG, induce la activación de los componentes protectores del sistema inmunológico y disminuye el grado de destrucción a nivel de las células β pancreáticas.[50]

Depuradores de radicales libres

Nicotinamida

La nicotinamida tiene un efecto protector de la célula β a diversos niveles. Esta vitamina del grupo B, protege frente a la acción de tóxicos de las células β, disminuye la inflamación en los islotes y los protege ante la acción de radicales libres, antagoniza la acción de citocinas e inhibe la síntesis de óxido nítrico, previene la depleción de NAD en la célula mediante la inhibición de la acción de la enzima poli-ADP-ribosa sintetasa, protege las células del islote y mejora la respuesta de insulina al estímulo glucémico. En modelos experimentales con diabetes espontánea o inducida, se observa incremento de la regeneración de las células β pancreática; cuando se administra antes de la aparición de la DM, es capaz de retardar la progresión de la destrucción en los islotes pancreáticos.[51]

Se han desarrollado estudios en familiares de primer grado de personas con DM tipo 1 y marcadores inmunológicos positivos con resultados contradictorios. El grupo de estudio *Deutsche Nikotinamid Interventions Studie* (DENIS, por sus siglas en inglés),[52] no encuentra resultados útiles en la prevención de la DM 1 con éste medicamento. El grupo *European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT, por sus siglas en inglés),[53] encuentra los resultados esperados y define la necesidad de tratamiento en 70 individuos con prediabetes, con dosis diaria de esta medicamento durante cinco años para prevenir solo diez casos de DM, lo que supone una reducción de riesgo relativo del 35 %. *Vague* y otros,[54] estudian un grupo de personas con DM 1 de *debut*, tratados con nicotinamida a dosis de 3 g/día durante nueve meses. En el grupo de estudio los resultados de la respuesta del péptido C a la

estimulación con glucagón se mantienen estables, mientras que en el grupo control se observa un deterioro gradual de la respuesta del péptido C al estímulo con glucagón.

Entre los efectos adversos de la nicotinamida se han descrito: cefaleas y astenia. No parecen existir reacciones dermatológicas o toxicidad hepática en el transcurso de su administración. Se ha informado la aparición de efectos tumorales, cuando se emplean conjuntamente la estreptozotocina y la nicotinamida, en animales de experimentación. Dichos efectos carcinogenéticos no están debidamente documentados en humanos.[12]

El recuadro 1 resume las estrategias de intervención en la prediabetes.

Los criterios de inclusión en estudios de prediabetes,[55,56] y los de remisión utilizados en los estudios de intervención aparecen en los recuadros 2 y 3.

Recuadro 1. Estrategias de intervención en el estado de prediabetes

1. Deprivación de proteínas contenidas en la leche de vaca.
2. Plasmaféresis.
3. Terapéutica insulínica temprana.
4. Inmunosupresores (ciclosporina, azathioprina, FK-506, corticoides).
5. Inmunomoduladores no específicos (fotoforesis, timopoyetina, levamisol).
6. Inmunoterapia semiespecífica (anti-CD4, anti-CD5, proteína conjugada con la toxina diftérica, IL-2).
7. Medicamentos antinflamatorios no esteroideos (ketotifeno).
8. Depuradores de radicales libres (nicotinamida).

Recuadro 2. Criterios de inclusión en los esquemas de intervención de prediabetes

Criterios de inclusión
1. Familiares de primer grado de diabéticos tipo 1.
2. Individuos con anticuerpos contra células insulares (ICA) positivo.
3. Sujetos con antígeno leucocitario humano (HLA) Dr3 y Dr4.
4. Aquellos con la primera fase de liberación de insulina durante la prueba de sobrecarga intravenosa a la glucosa, por debajo del 3er. percentil correspondiente.
5. Individuos con anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).

Recuadro 3. Criterios de remisión utilizados en los estudios de intervención

Criterios de remisión
1. Disminución de los anticuerpos contra células insulares (ICA) positivo.
2. Disminución de los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).
3. Disminución de la expresión del antígeno Dr3.
4. Respuesta normal del péptido C a la prueba de estimulación con glucagón.

Se define como "remisión completa" al estado caracterizado por un control metabólico casi normal sin la administración de insulina exógena, que ocurre de manera espontánea en el 3 % de los diabéticos de *debut.* La "remisión parcial" se caracteriza por un control metabólico casi normal al emplear dosis de insulina menores de 0,5 U/kg/día.[57,58]

En síntesis, podemos decir que ninguno de los diferentes ensayos sobre posibles tratamientos preventivos de la diabetes mellitus 1 que se realizan en la actualidad, muestra seguridad y eficacia de forma convincente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skyler JS. Etiología, patogenia y tratamiento de la diabetes mellitus tipo En: Lavin N, editor. Endocrinología y Metabolismo. 3ra ed. Madrid: Ediciones Marbán; 2003. p. 601-9.

2. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. Pediatr Clin North Am. 2005;52:1553-78.

3. Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, et al. The Trial Net Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. Pediatr Diabetes. 2009;10:97-104.

4. Concannon P, Chen WM, Julier C, Morahan G, Akolkar B, Erlich HA, et al. Genome-wide scan for linkage to type 1 diabetes in 2,496 multiplex families from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Diabetes. 2009;58:1018-22.

5. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz D, Atkinson MA, Eisenbarth GS. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001;24:398-403.

6. Razack NN, Wherrett DK: Type 1 diabetes: New horizons in prediction and prevention. Paediatr Child Health. 2005;10:3.

7. CaillatZucman S, Bach JF. Genetic predisposicion to IDDM. Clin Rev Allergy Immunol. 2000;19:227-46.

8. Steck AK, Zhang W, Bugawan TL, Barriga KJ, Blair A, Erlich HA, et al. Do non-HLA genes influence development of persistent islet autoimmunity and type 1 diabetes in children with high-risk HLA-DR,DQ genotypes? Diabetes. 2009;58:1028-33.

9. Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler AG. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2695-700.

10. Razack NN, Wherrett DK. Type 1 diabetes: New horizons in prediction and prevention. Paediatr Child Health. 2005;10:35-7.

11. Vidal J, Fernandez-Balsells M, Sesmilo G, Aguilera E, Casamitjana R, Gomis R, et al. Effects or nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. Diabetes Care. 2000;23:360-4.

12. Carla JG, Leonard C. H. Perspectives in Diabetes. In: Guidelines for Intervention Trial in Subjects with Newly diagnosed type 1 Diabetes. Diabetes. 2003;52:1-7.

13. Eisenbarth GS, Polonsky K S, John B. Buse type 1 diabetes mellitus. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2008. p. 1391-400.

14. Issermann B, Ritzel R, Zorn M, Schiling T, Nawroth PP. Autoantibodies in diabetes Mellitus: Current utility and perspectives. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115:483-90.

15. Syler JS. Can Type-1 diabetes be prevented? Intern Diab Monit. 1992; 4:1-6.

16. Neifing JL, Greenbaum CJ, Kahn SE, Mc Culloch DK, Barmeier H, Lernmark A, et al. Prospective evaluation of beta cell function in insulin autoantibody-positive relatives of insulin-dependent diabetic patients. Metab Clin Exp. 1992;42:482-6.

17. Harrinson LC, Honeyman MC, De Aizpurua HJ, Schmidli RS, Colman PG, Tait BD, et al. Inverse relation between humoral and cellular immunity to gluthamic acid decarboxylase in subjects at risk of IDDM. Lancet. 1993;34:1365-9.

18. Vardi P, Crisa L, Jackson RA, Dumont R, Wolfsdorf Jl, Einhorn D, et al. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater the first percentile in islet cell antibody positive relatives of Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia. 1991;34:93-102.

19. Kobayashi M, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, et al. Inmunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. Diabetes Care. 1993;16:780-8.

20. Licea ME, Romero JC. Estrategias para la prevención de la diabetes mellitus. En: Licea ME, editor. Tratamiento de la diabetes mellitus. 2da ed. Brasilia: Editorial IDEAL; 1995. p. 9-19.

21. Drash AL, Arsianian SA. Can insulin-dependent diabetes mellitus be cured of prevented ? Pediatr Clin North Am. 1990;37:1467-87.

22. Reijonen H, Concannon P. Genética de la diabetes tipo 1. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. Joslin´s Diabetes mellitus. 14 ed. Boston: Lippincott/Williams and Wilkins; 2005. p. 355-70.

23. Baekkeskov S, Aasloot MJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64k autoantigen in insulin-dependent diabetes as GABA-synthesizing glutamic acid decarboxylase. Nature. 1990;327:151-6.

24. Velloso LA, Kaempe O, Hallberg A, Christmanson L, Betsholtz C, Karlsson FA. Demonstration of GAD-65 as the main immunogenic isoform of the glutamic acid decarboxylase in Type-1 diabetes and determination of autoantibodies using a radioligand produced by eukaryotic expression. J Clin Invest. 1993;91:2084-90.

25. Wilkin T. Antibody markers for Type-1 diabetes: the issues. Trends Endocrinol Metab. 1990;1:204-11.

26. Drell DW, Notkins AL. Multiple. Immunological abnormalities inm pacient wich Type-1 (insulin- dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 1988;30:132-43.

27. Wang Y, Hao L, Lafferty KJ. The pathogenesis of inmunologically mediated diabetes. In: Ginsberg-Fellner F, McEvoy RC, editors. Autoinmunity and the Pathogenesis of Diabetes. Endocrinology and Metabolism Series. Heidelberg: Springer-VerLag; 1989. p. 184-205.

28. Jackson RA, Soeldner JS, Einsenbarth GS [abstr]. Testing the dual parameter model for predicting time to diabetes. Clin Res. 1989;37:57.

29. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen L, Robinson BM, Savilahti E, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1992;327:302-7.

30. Martin JM, Trink KB, Daneman D, Dosch HM, Robinson BH. Milk proteins in the: etiology of insulin- dependent-diabetes mellitus (IDDM). Ann Med. 1991;23:447-52.

31. Mauricio D. Estado actual de la prevención de la diabetes mellitus tipo 1. Av Diabetol. 2001;17:145-9.

32. Skyler JS. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2008;1150:190-6.

33. Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom H; The Finnich Trial to Reduce IDDM in the Genetically at risk Study Group. 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. Diabetes. 2000;49:1657-65.

34. Naik RG, Palmer JP. Preservation of β-cell functions in type 1 diabetes. Diabetes Rev. 1999;7:154-82.

35. Keller LJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. Lancet. 1993;341:927-8.

36. Keller RJ, Jackson RA, Eisenbarth GS [abstr]. Beta cell function in islet cell antibody (ICA). Positive first degree relatives treated with insulin. Diabetes Res Clin Pract. 1991;14:s84.

37. Keller RJ, Jackson RA, Eisenbarth GS [Abstr]. Preservations of beta cell function in islet cell antibody (ICA). Positive first degree relatives treated with insulin. Diabetes. 1992;41:13.

38. Type 1 Diabetes Study Group. Diabetes Prevention Trial. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002;346:1685-9.

39. Type 1 Diabetes Study Group. Diabetes Prevention Trial. Effects of oral insulinin relatives of patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1068-76.

40. Thornpson HSG, Staines NA. Could specific oral tolerance be a therapy for autoimmune disease? Immunol Today. 1990;11:396-9.

41. Yale JF, Grose M, Roy RD, Seemayer TA, Marliss EB. Immunological and metabolic concomitants of cyclosporin prevention of diabetes in BB rats. Diabetes. 1987;36:749-57.

42. Feutren G, Papoz L, Assan R, Vialettes B, Karsenty G, Vexiau P, et al. Cyclosporin increased the rate and length of remission in insulin-dependent diabetics of recent onset: result of a multicentre double-blind trial. Lancet. 1986;2:119-23.

43. Bougneres PF, Carel JC, Castaño L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, et al. Factors associated whit early remission of Type 1 diabetes in children whit cyclosporine. N Engl J Med. 1988;318:663-70.

44. Riley WJ, Maclaren NK, Spillar R. Reversal of deteriorating glucose tolerance with azathioprine in prediabetes. Transplant Proc. 1986;18:819-22.

45. Miyagowa J, Yamamoto K, Hanafusa T, Itoh N, Nakagawa C, Otsuka A, et al. Preventive effect of new inmunosuppressant FK-506 on insulinitis and diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia. 1990;33:503-5.

46. Harrinson LC, Honeyman M, Steele C, Graham M [abstr]. Photophoresis trial in IDDM: an interim report. Proc Aust Diabetes Soc. 1992:91.

47. Smilek DE, Luck CB, McDevith HD. Antigen recognition and peptide-mediated immunotherapy in autoimmune disease. Immunol Rev. 1990;118:37-71.

48. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2002;346:1692-8.

49. Matsuo S, Mullen Y, Wicker LS, Peterson LB, Nagata M, Tsunoda J, et al. Prolongation of islet isograft survival in diabetic NOD mice by anti L3T4 and anti Lyt2 monoclonal antibodies. Tranplant Proc. 1990;22:880-1.

50. Cohen IR. T-cell Vaccination in immunological disease. J Intern Med. 1991;230:471-7.

51. Yamada K, Nonaka K, Hanafusa T, Miyazaki A, Toyoshima H, Tarvis S. Preventive and therapeutic effect of large dose nicotinamide injection on diabetes 51 associated whit insulinitis. An observación in non obese diabetic (NOD) nice. Diabetes. 1982;31:749-53.

52. Lampeter EF, Klinghhammer A, Scherbaum WA. The Deutsch Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group. Diabetes. 1998;47:980-4.

53. European Nicotidamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. A randomized controlled trial of intervention before onset of type 1 diabetes. Lancet. 2004;363:925-31.

54. Vague P, Picg R, Bernal M, Lassmann-Vague V, Vialettes B. Effect of nicotinamide treatment on the residual insulin secretion in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia. 1989;32:316-21.

55. Buzzetti R, Nistico L, Giovannini C, Chersi A, Sorrentino R. HLA-DQA1 and DQB1 gene polimorphisms in Type 1 diabetic patients from central Italy and their use for risk prediction. Diabetes. 1993;42:1173-8.

56. Carel JC, Biotard C, Bougneres PF. Decreased insulin response to glucose in islet cell antibody-negative sibling of Type I diabetic children. J Clin Invest. 1993;92:509-13.

57. Gomis de Barbará R, Brugnara L. Prevención de la diabetes mellitus. En: Gomis de Bárbara R, Rovira A, Felíu JE, Oyarzábal M, editors. Tratado SED de diabetes mellitus. Madrid: Panamericana; 2007. p. 651-5.

58. Eisenbarth GS. Diabetes mellitus tipo 1. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editores. Joslin´s Diabetes mellitus. 14 ed. Boston: Lippincott/Williams and Wilkins; 2005. p. 399-424.

Recibido: 26 de enero de 2012.
Aprobado: 3 de mayo de 2013.

Manuel Emiliano Licea Puig. Centro de Atención al Diabético. Calle 17 esq. a D, El Vedado 10400. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Dirección electrónica: licea@infomed.sld.cu