

Servicio de Endocrinología.
Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional Siglo
XXI. Instituto Mexicano del
Seguro Social, México, D.F.

Conflicto de intereses:
Los autores declaran no tener
ningún conflicto de intereses.

Recibido el 2 de septiembre de
2014, aceptado el 21 de mayo
de 2015.

Correspondencia a:
Dr. Aldo Ferreira-Hermosillo
Cuauhtémoc No 330 Colonia
Doctores, México. D.F.
Teléfono: 56276900 extensión
21551
aldo.nagisa@gmail.com

Enfermedades autoinmunitarias asociadas a diabetes mellitus tipo 1A

ALDO FERREIRA-HERMOSILLO, MARIO ANTONIO MOLINA-AYALA

Autoimmune diseases in type 1A diabetes mellitus

Type 1A diabetes (DM1A) is an autoimmune disease that comprises 10% of patients with diabetes mellitus. Its frequency is gradually increasing in countries like Mexico. Patients with DM1A commonly have hypothyroidism, Addison disease, celiac disease and less common diseases such as polyglandular syndrome. These diseases are related to susceptibility genes such as HLA, CTLA-4 and PTPN22, which induce central and peripheral immunologic tolerance. This review article emphasizes the importance of searching other autoimmune diseases in patients with DM1A, to improve their prognosis and quality of life. (Rev Med Chile 2015; 143: 1042-1049)

Key words: Autoantibodies; Autoimmunity; Diabetes mellitus, type 1.

En el año 1902, Paul Ehrlich describió un fenómeno conocido como *Horror autotoxicus* para describir una serie de reacciones inmunitarias perjudiciales contra lo propio¹. Dos años más tarde, Landsteiner acuñó el término enfermedades autoinmunes y en 1960 Frank M. Burnet y Peter Medawar obtuvieron el premio Nobel por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida².

La tolerancia inmunológica es la falta de respuesta a un antígeno después de la exposición previa al mismo. Estos antígenos que inducen tolerancia son conocidos como tolerógenos, para diferenciarlos de los inmunógenos o aquellos que inducen inmunidad. La tolerancia frente a los antígenos propios, denominada autotolerancia, es una propiedad fundamental del sistema inmunitario, que se mantiene normalmente mediante procesos de selección que evitan la maduración de linfocitos específicos para los antígenos propios y por mecanismos que inactivan o eliminan los linfocitos autorreactivos que llegasen a madurar. La pérdida de autotolerancia o autoinmunidad puede ser el resultado de una selección o regulación anormal de linfocitos autorreactivos o alteraciones en la forma en que se presentan los antígenos propios al sistema inmunitario³.

Las enfermedades autoinmunitarias tienen una prevalencia de 10 a 20% del total de enfermedades crónicas en países como Estados Unidos de Norteamérica. Existe una amplia variedad de este tipo de enfermedades y algunos de los ejemplos más conocidos son la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedades tiroideas, enfermedad de Addison y síndromes poliglandulares⁴.

Diabetes mellitus tipo 1A (DM1A)

La DM1A es una enfermedad autoinmune en la cual las células β del páncreas son destruidas, ocasionando incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes⁵. Su incidencia global se ha incrementado en aproximadamente 3% por año en menores de 5 años y actualmente representa 10% de los pacientes con diabetes mellitus⁶. El estudio DIAMOND (*Multinational Project for Childhood Diabetes*), iniciado por la Organización Mundial de Salud (OMS) en 1990, encontró que hasta el año 2000, la incidencia variaba de 0,1 casos/100.000 personas en Caracas, Venezuela, hasta 36,8 casos/100.000 personas en Cerdeña y en Finlandia, con un incremento veloz en los países

con “incidencia baja” (definido como 1-4,99 casos/100.000 personas)⁷. En México existen pocos estudios acerca de la incidencia y prevalencia de DM1. Uno de los primeros estudios identificó una incidencia de 0,58 casos por 100.000 habitantes para el período de 1984 a 1987⁸. Por su parte, Aude-Rueda y cols., en un estudio en la población de Boca del Río, Veracruz, reportaron una incidencia de 1,5/100.000 habitantes (Intervalo de confianza, IC 95% 0,75-1,70) entre 1978 y 1992⁹. En una publicación reciente, Gómez-Díaz y cols. reportaron la incidencia de DM1 en niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) entre los años 2000 y 2010. De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, el número de casos nuevos en menores de 19 años se incrementó significativamente de 3,4 a 6,2 por 100.000 personas ($p < 0,001$)¹⁰.

Inmunogenética

Gran parte del conocimiento inmunogenético de la DM1A se debe al estudio de modelos experimentales como el ratón NOD (*non-obese diabetic*) que comparte muchas características genéticas y patológicas con el ser humano¹¹. En ambas especies, el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y múltiples genes no-MHC contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad¹². Los genes del MHC confieren los riesgos relativos más altos, siendo 3 a 50 de los haplotipos más predisponentes comparados con menos de 3 de los genes no-MHC¹³. La región genética del MHC en el ser humano se llama HLA (*human leukocyte antigens*). El HLA clase II es el más asociado al desarrollo de la DM1A. HLA está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y ocupa aproximadamente 3.600 kbp. La función de las moléculas de HLA es presentar péptidos a los linfocitos T¹⁴. Hasta 40% de los individuos con DM1A son portadores de la combinación de haplotipos DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2), usualmente heredado junto con DRB1*0301 (DR3) y DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) que se hereda junto con DRB1*0401 o DRB1*0402 (DR4). Por otra parte, se ha encontrado que el haplotipo DQA1*0102/DQB1*0602/DRB1*1501 confiere protección^{15,16}.

Otro gen implicado es el de la insulina, el cual está codificado en el cromosoma 11p15.5. En este gen se han encontrado variaciones en el

número de nucleótidos y formas cortas de repetición en tándem en la región promotora¹⁷. Esta región VNTR (*variable number of tandem repeat*) se categoriza en clases I al III. VNTR I contiene 26-63 unidades repetidas (5'-ACAGGGTGGTGGGG-3'), VNTR II tiene 80 unidades y VNTR III tiene 140-210 unidades; siendo los individuos homocigotos a VNTR I los que desarrollan más frecuentemente DM1A. Se ha encontrado que el tipo de VNTR (en este caso la existencia de VNTR I) influye con la unión del factor de transcripción AIRE (*Autoimmune Regulator*) de tal forma que disminuye la tolerancia a la insulina y sus precursores en las células epiteliales medulares del timo (lo que se traduce en la formación de células T autoreactivas)¹⁸.

En condiciones normales, las células presentadoras de antígeno (APCs) activan al linfocito T presentando un péptido antigénico unido a molécula de HLA clase II en la superficie celular. Como parte del reconocimiento, se requiere la participación de moléculas coestimuladoras, tanto de las células APCs (por ejemplo CD-40), como del linfocito CD4. Se han identificado diferentes moléculas coestimuladoras de la activación como B7 y CD28 y moléculas que regulan a la baja la activación, es decir que funcionan como reguladores negativos, como por ejemplo el antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico (CTLA4, *cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4*).

El gen que codifica el CTLA-4 está localizado en el cromosoma 2q33. Este antígeno es expresado en la superficie de las células T activadas y es responsable de la atenuación de la respuesta inmune al unirse a los ligandos CD80 y CD86 expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Usualmente, CTLA-4/CD80/CD86 regula la expresión del receptor de IL-2 (requerida para el desarrollo y funcionamiento de las células T reguladoras) o puede inducir apoptosis en células previamente activadas¹⁹, de tal forma que algunos polimorfismos solitarios como +6230G>A, -319C>T y +49A>G se han asociado con el desarrollo de DM1A, enfermedad de Graves o hepatitis autoinmune²⁰.

Otro locus de susceptibilidad a DM1 es PTPN22 (*protein tyrosin phosphatase nonreceptor type 22*)⁶, el cual está localizado en el cromosoma 1p13 y codifica una proteína tirosina fosfatasa linfoide expresada en linfocitos B y T (*lymphoid tyrosine phosphatase*, LYP). LYP es un inhibidor

del receptor de linfocitos T, a través de su unión a la región carboxilo terminal de la proteína cinasa Csk, restringiendo la respuesta a los antígenos a través de la alteración en los eventos de fosforilación que controlan la activación y diferenciación celular. Se ha encontrado que algunos polimorfismos de PTPN22 (como el R620W) provoca la generación de linfocitos T hiperreactivos, por lo que se ha relacionado con enfermedades como DM1, lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide.

Finalmente, algunas regiones que pueden predisponer a DM1A son IDDM4 que codifica para FADD (*Fas-associated death domain containing protein*) involucrada en apoptosis, IDDM7 involucrada en la morfogénesis de las células β e IDDM13 que codifica una proteína de resistencia bacteriana en los macrófagos^{16,17}.

A pesar del amplio conocimiento que se tiene de los factores implicados en la susceptibilidad genética, ésta es insuficiente para explicar la patogénesis de la enfermedad. De esta manera, se ha intentado asociar algunos factores ambientales con el desarrollo de DM1. Así, se han investigado agentes infecciosos como rubéola (OR 0,77; IC95% 0,42-1,37), enterovirus (Coxsackie) (OR 3,7; IC 1,2-11,4)²¹, virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y rotavirus (OR 7,91)^{22,23}; factores nutricionales como los anticuerpos contra las proteínas de la leche, asociando la exposición temprana a la leche bovina con el desarrollo de DM1, (OR 1,4-6,2), la deficiencia en ácidos grasos omega 3 o la deficiencia de vitamina D^{24,25}; factores perinatales, como la edad materna mayor de 25 años al momento de la concepción (OR 1,28-1,32) o el desarrollo de preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal o ictericia y la exposición a algunas vacunas de virus vivos atenuados⁵.

Inmunopatogénesis

Existe una serie de alteraciones que preceden a la detección clínica del paciente con DM1A. Inicialmente se observa incremento en la producción de interferón alfa (IFN- α) en las células β que aumenta la regulación de MHC clase I (o HLA). Esto expone a las células β al ataque de las células TCD8 autorreactivas (formadas por mecanismo de pérdida de anergia funcional) con especificidad por antígenos del páncreas. Este primer ataque libera antígenos intracelulares que son recogidos

por las células APCs y son transferidos a los nodulos linfáticos de drenaje del páncreas, donde se presentan a los linfocitos B y T. Los linfocitos B, a través de los receptores IgM o IgD (aunada a la coestimulación de CD21, CD19, CD81), tienen contacto con el inmunógeno y gracias a la coestimulación con células T *helpers* TH1 y TH2, se transforman en células plasmáticas secretoras de IgG, generando por primera vez autoanticuerpos (fase de seroconversión). Por otro lado, se induce proliferación y migración de las células TCD8 al páncreas, generando una segunda oleada de destrucción de células β y en este ataque intervienen perforinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ) provocando el fenómeno conocido como pseudoatrofia. Una vez más, se liberan más antígenos celulares y se incrementan las especificidades de los linfocitos B y T (fenómeno de dispersión de epítopes), provocando mayor destrucción. En este punto interviene la respuesta atenuadora de los linfocitos T reguladores que disminuyen el ataque por un breve período de tiempo, durante el cual se desarrolla una fase breve de proliferación de células β (favorecida paradójicamente por el ambiente local de citocinas). Este período es clínicamente conocido como "luna de miel" y eventualmente cede a la autoinmunidad.

Inmunodiagnóstico

Se han encontrado una gran cantidad de autoantígenos relacionados con la DM1; sin embargo, muchos de ellos son difíciles de cuantificar o no son suficientemente sensibles o específicos. Los más utilizados en el diagnóstico son:

Autoanticuerpos citoplasmáticos de las células del islote (ICA)

Los ICA reaccionan contra un sialoglucoconjugado, un autoantígeno asociado a insulinooma y a GAD y son policlonales. Su detección únicamente se puede realizar en sujetos de reciente diagnóstico y después de 10 años sólo 5% de los pacientes tienen positividad a ICAs²⁶.

Autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)

GAD cataliza la conversión del ácido glutámico y el neurotransmisor inhibitorio GABA. La mayoría de los autoanticuerpos están dirigidos contra

GAD65 y GAD67 y se encuentran en 70 a 80% de los pacientes recientemente diagnosticados. Son más persistentes que los ICA^{27,28}.

Autoanticuerpos anti-insulinoma 2 (IA-2)

IA-2A es un miembro de la familia de tirosina fosfatasas y es una proteína transmembrana. Sólo 60% de los pacientes con DM1A tienen anticuerpos IA-2A²⁹.

Anticuerpos anti-insulina (IAA)

Sólo 60% de los pacientes con DM1A de reciente diagnóstico tienen este tipo de anticuerpos. Sin embargo, una vez que se inicia el tratamiento con insulina, la determinación de estos anticuerpos pierde su validez. Son los más difíciles de determinar.

Autoanticuerpos anti-ZnT8

ZnT8 es una proteína que transporta zinc y lo concentra en los gránulos secretores de insulina. Se localiza en el cromosoma 8q24.11. Estos autoanticuerpos se detectan en 63% de los pacientes con reciente diagnóstico y en 26% de los pacientes que tienen otros autoanticuerpos negativos. Además, se han detectado en patologías como enfermedad de Addison y enfermedad celíaca³⁰.

De acuerdo al estudio *Diabetes Prevention Trial-1* (DPT-1), el valor predictivo de los anticuerpos anti-ICA fue de 3,9%; de 4,4% para anti-GAD y 4,6% para los anti-ICA512A, mientras que la presencia de anticuerpos anti-insulina no predice la enfermedad; sin embargo, si se detecta ICA y otro autoanticuerpo, su valor se eleva hasta 17,9%; para GADA con otro autoanticuerpo es de 13,9%, para ICA512A con otro autoanticuerpo es de 24,6% y para ZnT8 y otro autoanticuerpo es de 82%. Finalmente, el riesgo de desarrollar DM1A en pacientes con tres autoanticuerpos es de 40,3% y de 50% cuando se detectan cuatro autoanticuerpos.

Enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA) en pacientes con DM1A

Existe incremento en la evidencia de que DM1A y ETA están genéticamente relacionados. De hecho, se encontró que hasta 48% de los familiares de pacientes con DM1A tienen anticuerpos

antitiroideos, en comparación con el 3 a 10% en la población general. Además, de 15 a 30% de los pacientes con DM1A tiene anticuerpos antitiroideos y de estos, 50% progresará a alguna forma de ETA. De forma contraria, sólo 2,3% de los pacientes con ETA tienen anticuerpos anti-islole^{31,32}. Cuando DM1 y ETA ocurren en el mismo individuo, este fenotipo es clasificado como una variante del síndrome poliglandular tipo 3 (APS3v)³³.

Algunos genes candidatos de la unión entre estas dos patologías son:

1) Genes del HLA clase II

Principalmente HLA-DR3 DQB1*0201 y en algunos estudios DRB1*0301. Hay dos mecanismos por los cuales se cree que los mismos "bolsillos" de HLA de clase II confieren susceptibilidad a ambas enfermedades:

- Los alelos predisponentes son distintos, pero con un estrecho desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*), por lo que los individuos pueden presentar ambas variantes en sus APCs y entonces los péptidos derivados de islole y de la tiroides pueden unirse a los bolsillos de las HLA.
- Se ha postulado que diferentes variantes de bolsillo en las HLA II pueden tener ciertos aminoácidos en común, que sirvan de anclaje a los linfocitos T (por ejemplo la arginina en la posición 74 de DRβ). Entonces, cuando la insulina o la tiroglobulina (Tg) se unen en forma regular, este aminoácido sirve para unir a los linfocitos T e iniciar su estimulación³⁴.
- Tanto las células de los islotes como las células tiroideas, bajo estimulación de algunas citocinas, expresan HLA clase II y por lo tanto funcionan como APCs. Esta expresión aberrante puede iniciar la autoinmunidad a través de la presentación directa de autoantígenos y agravarse por las citocinas secretadas por las células T invasoras.

2) CTLA-4

Howson y cols.³⁵, en más de 4.000 pacientes con DM1, encontraron que los pacientes con ETA y DM1 tienen SNPs en CTLA-4 con un OR de 1,49. Esto fue confirmado por otros estudios, como el de Ikegami y cols.³⁶ y demuestra que CTLA-4 contribuye a la susceptibilidad del síndrome poliglandular tipo 3, pero no a la susceptibilidad de DM1 por sí sola.

3) *PTPN22*

El polimorfismo *PTPN22* R620W se asocia a ETA y DM1A con un OR desde 1,8-2³⁷. Se ha observado que la sustitución de una arginina por triptófano en esta posición interfiere con la interacción entre LYP y Csk³⁸.

4) *Otros loci involucrados*

Se han propuesto otros genes como *FOXP3* (*forkhead box P3*) en el cromosoma X, *IL-4/IL4-R*, el receptor de la vitamina D e *IL-13*; sin embargo, los resultados son inconsistentes³².

Otras enfermedades autoinmunitarias relacionadas con DM1A

Enfermedad celiaca

El 10% de los pacientes con DM1A expresa autoanticuerpos IgA antitransglutaminasa (TGA) y más de la mitad de estos pacientes tienen enfermedad celiaca en la biopsia intestinal. Hay una alta prevalencia de autoanticuerpos anti-TGA en los familiares de primer grado de los pacientes con DM1A, sin que estos expresen autoanticuerpos anti-islole. Dada la corta vida media de los anticuerpos IgA, se recomienda que a los pacientes con positividad en una ocasión, se les practique biopsia intestinal. El principal factor de riesgo es el haplotipo DR3, DQ2 y 20% de los pacientes diabéticos con este haplotipo expresan autoanticuerpos antiTGA³⁹.

Enfermedad de Addison

Aproximadamente 1 de 50 pacientes con DM1 tiene autoanticuerpos anti-21 hidroxilasa y 25% de estos pacientes progresa a enfermedad de Addison. La presencia de autoinmunidad adrenal se asocia con autoinmunidad tiroidea y, aproximadamente, 70% de la población con anticuerpos anti-21 hidroxilasa expresan AITD.

Se ha observado que la susceptibilidad al desarrollo de enfermedad de Addison, también está relacionado con el haplotipo HLA-DR3. El genotipo con más riesgo, que ocurre hasta en 30% de los casos, es el haplotipo HLA-DR3/4-DQ2/8. En este subgrupo de pacientes, el subtipo de HLA-DR4, DRB1*0404 confiere mayor riesgo de desarrollar únicamente Addison, mientras que el haplotipo de HLA-DR3, DQA1*0501, DQB1*0201 incrementa el riesgo de Addison, DM1A y enfermedad celiaca. De hecho, si un paciente con DM1A expresa

DRB1*0404 y tiene anticuerpos anti-21 hidroxilasa, el riesgo de padecer Addison se incrementa en 100 veces⁴⁰.

Síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA)

Comprenden 4 síndromes:

SPA-2: Es definido por la presencia de insuficiencia suprarrenal primaria (100%), ETA (70-90%) y DM1 (20-50%). Tiene una prevalencia de 4 a 5 por 100.000 personas y es más frecuente en mujeres de la 4ª década de la vida (con una relación 3:1). En cuanto a la susceptibilidad genética, se han asociado algunos polimorfismos en HLA, CTLA-4 y *PTPN22* y su diagnóstico se hace con la aparición de autoanticuerpos anti-21 hidroxilasa, anti-tiroideos (anti-Tg, anti-peroxidasa tiroidea [anti-TPO] o anti-receptor de TSH [anti-TSHR]) y con anti-GAD65⁴¹.

SPA-3: Es la asociación de ETA y otra enfermedad autoinmune, clásicamente (pero no exclusivamente) DM1A. De hecho, se ha asociado a anemia perniciosa, vitiligo, alopecia, miastenia gravis, enfermedad de Addison y síndrome de Sjögren³³.

SPA-1: Es también conocido como APECED, ya que engloba: poliendocrinopatías autoinmunes, candidiasis y distrofia ectodérmica. Es una enfermedad rara, con frecuencia de 2 o 3 casos por millón de personas. Tiene una herencia autosómica recesiva y su diagnóstico consiste en la tríada: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo autoinmune e insuficiencia suprarrenal. Otras enfermedades relacionadas con este síndrome son la DM1A hasta en 33% de los casos, ETA de 4 a 31%, manifestaciones hepáticas (hepatitis autoinmunes), dermatológicas (alopecia, vitiligo) y gonadales (insuficiencia ovárica o testicular). Es una enfermedad monogénica causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora autoinmune (AIRE) localizado en el cromosoma 21q22.3 y expresado en diferentes órganos como timo, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea. Se ha observado que aproximadamente 40 mutaciones producen disminución o pérdida de la función de esta proteína involucrada en la inhibición de la selección negativa del timo, con lo que se promueve la maduración y liberación de células T autoreactivas y producción de autoanticuerpos⁴².

Síndrome IPEX (disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado a X): Es una enfermedad rara ligada a niños varones, que

Tabla 1. Frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas a DM1 y genes asociados

Patología	Frecuencia de asociación	Genes involucrados	Referencias
Enfermedad tiroidea autoinmune • Tiroiditis de Hashimoto • Enfermedad de Graves	15-45% 7% 38%	HLA-DR3 DQB1*0201 HLA DRB1*0301 CTLA-4 PTPN22 FOXP3 IL-4/IL4-R Receptor de vitamina D/IL-13	31, 32, 44, 45
Enfermedad celíaca	6-33%	HLA DR3, DQ2	39, 44, 45
Enfermedad de Addison	2-4%	HLA-DR3/4-DQ2/8 HLA-DR4, DRB1*0404 HLA-DR3, DQA1*0501, DQB1*0201	40, 44, 45
SPA1	12-33%	AIRE	42, 46
SPA2	12-24%	CTLA-4 y PTPN22	41, 46
SPA3	10-20%	CTLA-4 PTPN22 FOXP3	33, 46
IPEX	90%	FOXP3	43

Donde: HLA = human leucocyte antigens, CTLA-4 = cytotoxic T-Lymphocyte antigen 4, PTPN22 = protein tyrosin phosphatase nonreceptor type 22, FOXP3 = forkhead box P3, IL-4/IL4-R = interleucina 4/receptor de interleucina 4, IL-13 = interleucina 13, AIRE = Autoimmune Regulator.

característicamente inician con diarrea de difícil tratamiento y retraso en el crecimiento, posteriormente desarrollan alguna endocrinopatía como DM1A (90%) o hipotiroidismo autoinmune (50%) y, finalmente, pueden manifestar eccema, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, linfadenopatía e infecciones recurrentes. Está causado por mutaciones (hasta el momento 20 identificadas) en FOXP3 que resulta en la ausencia o disfunción de las células T reguladoras⁴³.

En la Tabla 1 se enlistan las enfermedades autoinmunes relacionadas con DM1A, así como su frecuencia de asociación y genes involucrados.

Conclusiones

La DM1A se asocia con una amplia variedad de enfermedades autoinmunitarias. Una gran cantidad de pacientes que la padecen tienen otras comorbilidades como ETA, enfermedad de Addison, enfermedad celíaca y síndromes menos comunes como los SPA. Esta situación está relacionada con la presencia de genes de susceptibilidad como HLA, CTLA-4 y PTPN22 que inducen alteraciones

en los mecanismos de tolerancia inmunológica a nivel central o periférico. Así, la característica principal de estas enfermedades es el desarrollo de autoanticuerpos específicos que afectan diferentes órganos con función endocrinológica. Además, la identificación de estos autoanticuerpos se utiliza para documentar la presencia de la enfermedad e inclusive como un factor pronóstico. Por otra parte, la identificación de los diferentes mecanismos inmunopatogénicos sirve para establecer objetivos terapéuticos encaminados a la prevención de la enfermedad.

Referencias

1. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror auto-toxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(1): 351-8.
2. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. *Nat Immunol.* 2001; 2(4): 279-81.
3. Simmonds MJ, Gough SC. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity. *Br Med Bull* 2004; 71: 93-113.

4. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345 (5): 340-50.
5. Wherrett DK, Daneman D. Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009; 38(4): 777-90.
6. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175 (2): 165-70.
7. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. WHO Diamond Project Group. *Diabetes Care* 1990; 13 (10): 1062-8.
8. Evaluation of epidemiology and immunogenetics of IDDM in Spanish- and Portuguese-heritage registries. A key to understanding the etiology of IDDM? *Diabetes Epidemiology Research International Group. Diabetes Care* 1989; 12 (7): 487-93.
9. Aude Rueda O, Libman IM, Altamirano Bustamante N, Robles Valdés C, LaPorte RE. Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Río, Veracruz. Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care* 1998; 21 (8): 1372-3.
10. Gómez-Díaz RA, Pérez-Pérez G, Hernández-Cuesta IT, Rodríguez-García J del C, Guerrero-López R, Aguilar-Salinas CA, et al. Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care* 2012; 35 (11): e77.
11. Wicker LS, Clark J, Fraser HI, Garner VE, González-Muñoz A, Healy B, et al. Type 1 diabetes genes and pathways shared by humans and NOD mice. *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl: 29-33.
12. McDevitt HO. Discovering the role of the major histocompatibility complex in the immune response. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 1-17.
13. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (4): 271-82.
14. Buc M. The major histocompatibility complex in man. *Folia Biol (Praha)* 1993; 39 (5): 223-42.
15. Awa WL, Boehm BO, Kapellen T, Rami B, Rupprath P, Marg W, et al. HLA-DR genotypes influence age at disease onset in children and juveniles with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2010; 163 (1): 97-104.
16. Kantarova D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res* 2007; 56 (3): 255-66.
17. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type 1 diabetes: what's next? *Diabetes* 2010; 59 (7): 1561-71.
18. Kukko M, Kimpimaki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2712-7.
19. Noel PJ, Boise LH, Thompson CB. Regulation of T cell activation by CD28 and CTLA4. *Adv Exp Med Biol* 1996; 406: 209-17.
20. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423(6939): 506-11.
21. Banatvala JE, Bryant J, Schernthaner G, Borkenstein M, Schober E, Brown D, et al. Cocksackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. *Lancet* 1985; 1 (8443): 1409-12.
22. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8): 1319-24.
23. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med* 1998; 4 (4): 231-9.
24. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 2007; 8 (3): 117-37.
25. Lempainen J, Vaarala O, Makela M, Veijola R, Simell O, Knip M, et al. Interplay between PTPN22 C1858T polymorphism and cow's milk formula exposure in type 1 diabetes. *J Autoimmun* 2009; 33 (2): 155-64.
26. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346 (22): 1685-91.
27. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347 (6289): 151-6.
28. Reddy S, Wu D, Poole CA. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 isoforms in fetal, neonatal and adult porcine islets: predominant beta cell co-localization by light and confocal microscopy. *J Autoimmun* 1996; 9 (1): 21-7.
29. Gianani R, Rabin DU, Verge CF, Yu L, Babu SR, Pietropaolo M, et al. ICA512 autoantibody radioassay. *Diabetes* 1995; 44 (11): 1340-4.
30. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (43): 17040-5.
31. Levin L, Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes

- and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmun Rev* 2003; 2 (6): 377-86.
32. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; 29 (6): 697-725.
 33. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (20): 2068-79.
 34. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepción E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4904-11.
 35. Howson JM, Dunger DB, Nutland S, Stevens H, Wicker LS, Todd JA. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene. *Diabetologia* 2007; 50 (4): 741-6.
 36. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, et al. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 1087-92.
 37. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. 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* 2004; 53 (11): 3020-3.
 38. Takara M, Komiya I, Kinjo Y, Tomoyose T, Yamashiro S, Akamine H, et al. Association of CTLA-4 gene A/G polymorphism in Japanese type 1 diabetic patients with younger age of onset and autoimmune thyroid disease. *Diabetes Care* 2000; 23 (7): 975-8.
 39. Devendra D, Eisenbarth GS. 17. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2 Suppl): S624-36.
 40. Yu L, Brewer KW, Gates S, Wu A, Wang T, Babu SR, et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (1): 328-35.
 41. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31 (2): 339-52.
 42. Ruan QG, She JX. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and the autoimmune regulator. *Clin Lab Med* 2004; 24 (1): 305-17.
 43. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6 (5): 270-7.