

Diabetes tipo 1

Mark A Atkinson, George S. Eisenbarth, y Aaron W. Michels

The Lancet. 2014 4 de enero; 383 (9911): 69–82.

Resumen

Durante la última década, el conocimiento de la patogenia y la historia natural de la diabetes tipo 1 ha crecido sustancialmente, en particular con respecto a la predicción y heterogeneidad de la enfermedad, la patología pancreática y la epidemiología. Las mejoras tecnológicas en las bombas de insulina y los monitores de glucosa continuos ayudan a los pacientes con diabetes tipo 1 a enfrentar el desafío de la administración de insulina de por vida. También se han identificado agentes que son prometedores para evitar las complicaciones asociadas con la enfermedad debilitante. Sin embargo, a pesar de las amplias inversiones organizativas, intelectuales y fiscales, no existe ningún medio para prevenir o curar la diabetes tipo 1 y, a nivel mundial, la calidad del control de la diabetes sigue siendo desigual. Este seminario discute el progreso actual en epidemiología, patología, diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1,

Introducción

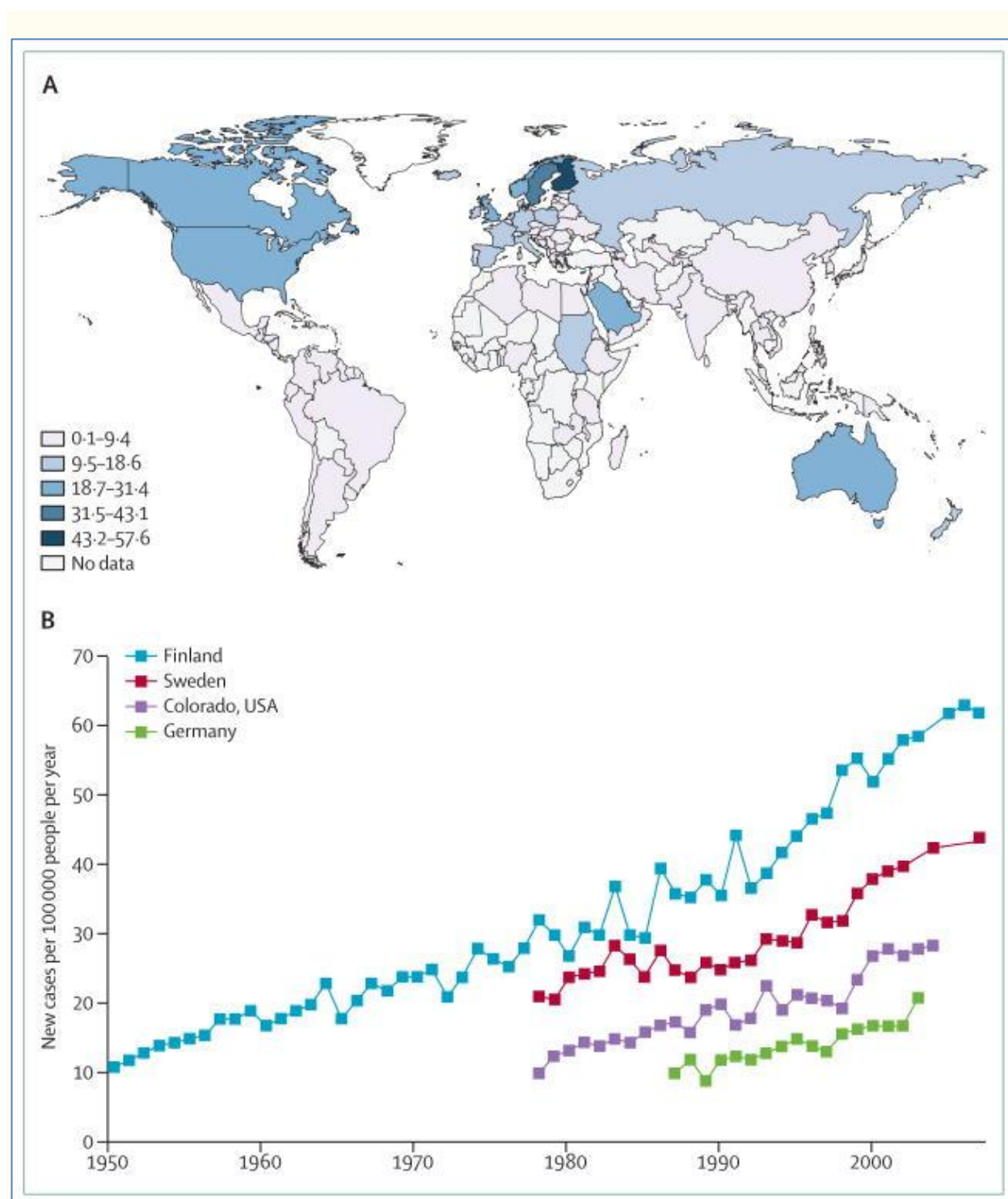
En general, se piensa que la diabetes tipo 1 es precipitada por una destrucción inmune de las células β pancreáticas productoras de insulina, si no está directamente inmunizada.^{1, 2} Históricamente, la diabetes tipo 1 se consideraba en gran medida un trastorno en niños y adolescentes, pero esta opinión ha cambiado en la última década, por lo que la edad de aparición sintomática ya no es un factor restrictivo.³ La polidipsia, la polifagia y la poliuria (el trío clásico de síntomas asociados con el inicio de la enfermedad), junto con la hiperglucemia manifiesta, siguen siendo signos de diagnóstico en niños y adolescentes y, en menor medida, en adultos. La necesidad inmediata de un reemplazo de insulina exógena también es un sello distintivo de la diabetes tipo 1, para la cual se necesita un tratamiento de por vida. Las preguntas clave permanecen con respecto a la epidemiología de la diabetes tipo 1, la efectividad de las terapias actuales, la comprensión de cómo se desarrolla el trastorno y la prevención o curación de la enfermedad.

Epidemiología

Aunque la diabetes tipo 1 se puede diagnosticar a cualquier edad, es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia.⁴ Los picos en la presentación ocurren entre los 5 y los 7 años de edad y en la pubertad o cerca de ella.⁵ Mientras que la mayoría de los trastornos autoinmunes afectan de manera desproporcionada a las mujeres, la diabetes tipo 1 es ligeramente más común en niños y hombres.⁶ La incidencia de diabetes tipo 1 varía con los cambios estacionales y el mes de nacimiento. Más casos se diagnostican en otoño e invierno,⁷ y nacer en primavera se asocia con una mayor probabilidad de tener diabetes tipo 1.⁸ El desarrollo de la autoinmunidad asociada a la diabetes tipo 1 (es decir, la formación de autoanticuerpos de los islotes) en los meses o años anteriores al inicio de la diabetes tipo 1 sintomática también muestra cierta sincronización estacional.⁹ Estos conceptos apoyan un papel teórico para un agente ambiental que inicia o impulsa los procesos patógenos en la diabetes tipo 1.

A nivel mundial, la incidencia y la prevalencia de la diabetes tipo 1 varían sustancialmente ([figura 1](#)).¹⁰ La diabetes tipo 1 es más común en Finlandia (> 60 casos por 100 000 personas cada año) y en Cerdeña (alrededor de 40 casos por 100 000 personas cada año).¹⁶ Por el contrario, el trastorno es poco común en China, India y Venezuela (alrededor de 0 · 1 casos por cada 100 000 personas cada año). La incidencia global de diabetes tipo 1 representa un enigma epidemiológico; Se observan amplias variaciones en la incidencia de la enfermedad entre áreas vecinas en Europa y en América del Norte. Por ejemplo, la incidencia en Estonia es menos de un tercio de la incidencia en Finlandia, aunque los dos países están separados por menos de 120 km.¹⁷ La incidencia de diabetes tipo 1 ha aumentado en todo el mundo durante varias décadas.¹⁸ En Finlandia, Alemania y Noruega, se han informado aumentos anuales en la incidencia de 2 · 4%, 2 · 6% y 3 · 3%, respectivamente.^{16, 19, 20} En muchos países, el aumento en la incidencia de la diabetes tipo 1 ha fluctuado, aunque Suecia recientemente ha visto un alza en las tasas de incidencia.¹² Si las tasas de incidencia continúan aumentando en su trayectoria actual, la incidencia global podría duplicarse en la próxima década.¹⁶ Los aumentos en la incidencia no se han producido por igual en todos los grupos de edad; En Europa, los aumentos más importantes se han observado en niños menores de 5 años.^{5, 21} Los mecanismos subyacentes a estos enigmas en la incidencia geográfica y el aumento de las tasas de incidencia de la

diabetes tipo 1 son desconocidos, pero se han atribuido en gran medida a las influencias ambientales. Los cambios genéticos o más hijos que nacen de madres con diabetes tipo 1 no pueden explicar únicamente tasas tan rápidas de aumento de la incidencia.²² Por último, la predisposición genética parece ser un factor menos importante de lo que era en el pasado como un requisito previo para el desarrollo de la diabetes tipo 1.^{23,24}



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 1. Incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 0 a 14 años, por región geográfica y en el tiempo

(A) Incidencia global estimada de diabetes tipo 1, por región, en 2011.¹¹ (B) Tendencias basadas en el tiempo para la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 0 a 14 años en áreas con tasas de enfermedad alta o intermedia alta.¹²⁻¹⁵

Se ha pretendido que una gran cantidad de influencias ambientales afectan la epidemiología de la diabetes tipo 1,²⁵ con dietas para bebés y adolescentes,²⁶ constituyentes de las vías ^{de la} vitamina D y la vitamina D,²⁷⁻²⁹ y los virus que reciben mayor atención.^{30,31} Crece el interés en los modelos para describir la influencia del ambiente en

la diabetes tipo 1, incluida la hipótesis de higiene³² y microbioma intestinal;³³ sin embargo, no se han identificado agentes específicos con una influencia inequívoca en la patogénesis.

Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes ha incluido históricamente un nivel de glucosa en sangre en ayunas superior a 7 mmol / L (126 mg / dL), cualquier glucosa en sangre de 11 · 1 mmol / L (200 mg / dL) o superior con síntomas de hiperglucemia, o un 2 Horal anormal prueba de tolerancia a la glucosa.³⁴ En 2009, la American Diabetes Association modificó sus pautas para el diagnóstico de diabetes para incluir hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}; una prueba que promedia las concentraciones de glucosa en sangre durante 3 meses) de 6,5% o más.³⁵ A pesar de los esfuerzos para estandarizar el diagnóstico de diagnóstico de tipo 1, las causas y la tipología siguen sin estar claras. Particularmente entre los adultos, el diagnóstico de diabetes tipo 1 versus diabetes tipo 2 puede ser desafiante. Alrededor del 5 al 15% de los adultos diagnosticados con diabetes tipo 2 en realidad podrían tener una enfermedad tipo 1 con autoanticuerpos de islotes presentes;³⁶ si este es el caso, tal vez hasta el 50% de los casos reales para la diabetes tipo 1 se diagnostica erróneamente como tipo 2, lo que significa que el número de casos de la enfermedad de tipo 1 se subestima enormemente. El diagnóstico preciso de este trastorno es crucial para una atención óptima y evitar complicaciones, y observar correctamente la cetoacidosis diabética en el diagnóstico de la enfermedad tipo 1 representa una ventana clave para la supervivencia.³⁷

Los intentos por distinguir los casos de diabetes tipo 1 en adultos de aquellos con enfermedad tipo 2 han resultado en la propuesta de nuevas clasificaciones de enfermedades, incluida la enfermedad autoinmune latente de adultos (LADA) y la diabetes propensa a la cetosis.^{38, 39} La falta de criterios diagnósticos firmes para la LADA, incluidos los criterios retrospectivos y las similitudes entre los pacientes con diabetes tipo 1 y la LADA, han frenado el entusiasmo por adoptarla como una categoría novedosa para la diabetes.⁴⁰

Heterogeneidad de la enfermedad

La mayoría de los casos de diabetes tipo 1 representan un trastorno inmunitario, si no autoinmune, lo que significa que los pacientes a menudo muestran características de una contribución inmunológica a la patogénesis de la enfermedad (p. Ej., Autoanticuerpos o asociaciones genéticas con genes que controlan las respuestas inmunitarias). Sin embargo, no todos los pacientes con diabetes tipo 1 tienen estas características, lo que lleva a las clasificaciones propuestas de diabetes tipo 1A (autoinmune),⁴¹ para el 70–90% de los pacientes con enfermedad tipo 1 que tienen autoanticuerpos auto-reactivos y tipo 1B. Diabetes (idiopática), que representa el resto cuya patogénesis específica no está clara.⁴² Un subconjunto de individuos dentro de este último grupo tiene formas monogénicas de diabetes, como la diabetes de los jóvenes de inicio en la madurez (MODY).⁴³ A pesar de los avances en el conocimiento que podrían permitir la adopción de este nuevo conjunto de terminologías para subgrupos de casos de diabetes tipo 1, los términos tipo 1A y tipo 1B no se usan comúnmente; de manera similar, los subtipos de diabetes tipo 2 en niños están mal caracterizados, particularmente en poblaciones minoritarias en los Estados Unidos.⁴⁴

Otros factores que complican el diagnóstico de diabetes tipo 1 incluyen el creciente problema de la obesidad (tanto en la infancia como en el adulto), las dificultades en el reconocimiento de la enfermedad por parte de los proveedores de atención médica y las mezclas genéticas cada vez más diversas debido a la migración y los cambios sociales.⁴⁵⁻⁴⁷ Por ejemplo, un tercio a la mitad de los niños hispanos y afroamericanos parecen tener una forma de diabetes tipo 1 sin autoanticuerpos contra islotes, y la histología pancreática muestra una falta de islotes y una pérdida completa de células β, es decir, islotes pseudoatróficos.⁴² Un estudio de 2011 sobre la diabetes tipo 1 de aparición en adultos sugirió que la diabetes tipo 1 autoinmune en niños y adultos difiere solo en unos pocos efectos genéticos dependientes de la edad;⁴⁸ sin embargo, en general, la diabetes tipo 1 parece representar una enfermedad heterogénea cuyos procesos patogénicos, genéticos y características fenotípicas muestran una marcada variación.

Fisiopatología

La mayoría de los artículos de investigación sobre la patogenia de la diabetes tipo 1 comienzan señalando que el trastorno se debe a una destrucción autoinmune de las células β pancreáticas secretoras de insulina. La presencia de un infiltrado inflamatorio crónico que afecta a los islotes pancreáticos en el inicio sintomático de la diabetes tipo 1 es la base de esta observación ([figura 2](#)).⁴⁹ Otro dogma es que en pacientes con enfermedad de larga duración, el páncreas carece de células productoras de insulina y las células β restantes son incapaces de regenerarse. Ambos conceptos de la patogenia de la diabetes tipo 1 han sido debatidos.^{50, 51} Los datos recientes sugieren que aunque la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 de larga duración tienen pocas células β, si existe alguna, existe evidencia de regeneración de las células β en bebés y niños muy pequeños (pero no en adolescentes o adultos).^{51, 52} Gran parte de lo que entendemos sobre la patogenia de la diabetes tipo 1 se deriva

del análisis de muestras pancreáticas, suero y linfocitos de sangre periférica obtenidos de pacientes con el trastorno. ^{53, 54} Los estudios de estos constituyentes sugieren que una serie de defectos funcionales en la médula ósea y el timo, el sistema inmunitario y las células β contribuyen colectivamente a la fisiopatología de la diabetes tipo 1 ([figura 3](#)).

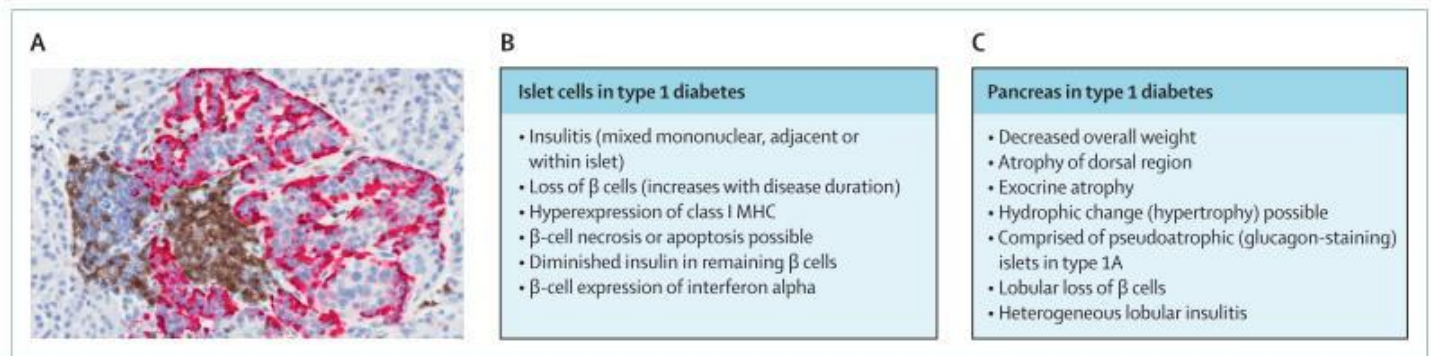


Figura 2. Características patológicas del páncreas en la diabetes tipo 1.

(A) Infiltrado de islotes (es decir, insulitis) que se observa en un paciente con diabetes tipo 1 de aparición reciente. La inmunohistoquímica muestra la presencia de islotes de células positivas para CD3 (marrón) y células alfa productoras de glucagón (rosa). Imagen cortesía de M. Campbell Thompson, Universidad de Florida, Gainesville, FL, EE. UU. (B) Características histológicas de los islotes y (C) características patológicas generales del páncreas asociadas con la historia natural de la diabetes tipo 1 (es decir, antes del inicio, inicio, después del inicio).

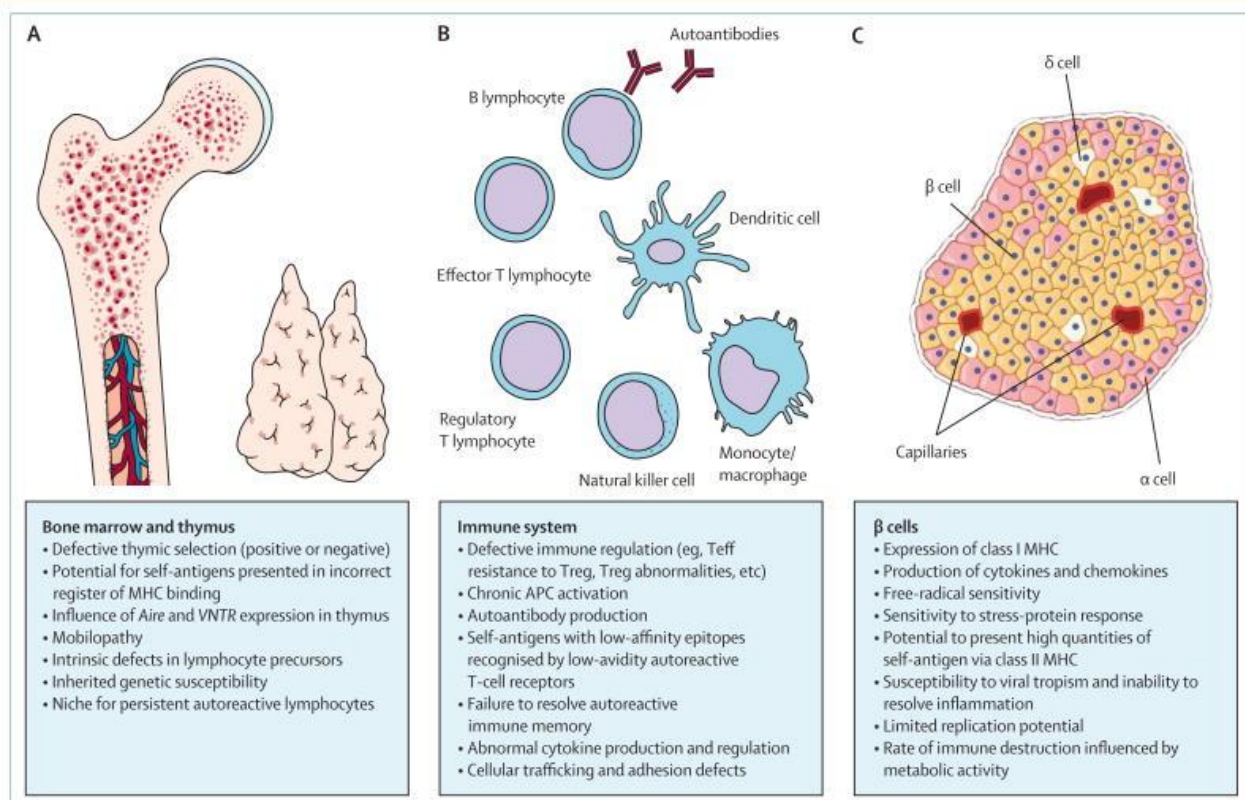


figura 3. Contribuciones fisiológicas a los procesos patógenos que subyacen a la diabetes tipo 1

Una serie de defectos que emanan de (A) la médula ósea y el timo, (B) el sistema inmunológico y (C) las células β colectivamente conducen a la pérdida de producción de insulina por mecanismos autoinmunes. Estas acciones son continuas a lo largo de la historia natural de la diabetes tipo 1. ^{2, 54-56} T_H17 = célula T efectora. Treg = APC reguladoras de células T = complejo promotor de la anafase.

La mayoría de los estudios de patología pancreática de la diabetes tipo 1 involucran análisis retrospectivos basados en muestras de pancreata obtenidos en la autopsia de individuos que murieron en el momento del diagnóstico o cerca del mismo, revelando un rango de características de células de los islotes y órganos completos ([figura 2](#)). Para superar las limitaciones con las investigaciones de tejidos de autopsias y para ampliar los estudios de patología pancreática a lo largo de la historia natural de la diabetes tipo 1, se están realizando esfuerzos en Bélgica, Finlandia y los Estados Unidos (Red de donantes de órganos pancreáticos con diabetes [nPOD] ⁵⁷) para recolectar tejidos de donantes de cadáveres con evidencia serológica de autoinmunidad contra los islotes (es decir, autoanticuerpos asociados a la diabetes tipo 1), un subconjunto de los cuales probablemente habrían desarrollado diabetes tipo 1 si hubieran sobrevivido. Además, el esfuerzo nPOD intenta extender las investigaciones a todo el páncreas, en lugar de limitarse mediante el uso de una muestra de biopsia. A través de estos y otros estudios, los análisis de páncreas de individuos con diabetes tipo 1 de aparición reciente sugieren que alrededor del 70% de los islotes muestran ausencia completa de insulina; ^{51, 52} casi el 20% de los islotes que contienen insulina, en oposición a solo el 1% de los islotes deficientes en insulina, están inflamados (es decir, insulinitis), y muchos pancreata tienen islotes que no contienen insulina que parecen ser normales. ^{58, 59} En pacientes con diabetes tipo 1 con células β sobrevivientes, las lesiones insulíticas suelen ser lobulares, análogas a la pérdida lobular de melanocitos en el vitiligo. ⁶⁰ Aunque a menudo se afirma que los síntomas ocurren cuando se pierden 90 a 95% de las células β , el diagnóstico de diabetes tipo 1 puede ocurrir cuando aproximadamente dos tercios de los islotes carecen de células productoras de insulina. ^{61, 62} Entre los individuos que han tenido diabetes tipo 1 durante más de 5 años, la mayoría de los islotes restantes tienen un déficit de insulina, que contiene un complemento normal de otras células secretoras de hormonas (es decir, células α que secretan glucagón, células δ que secretan somatostatina) y células PP que secretan polipéptido pancreático). ⁶² Así, la diabetes tipo 1 implica una pérdida selectiva de células β . En términos de mecanismos patógenos potenciales, las células T CD8 + son la población más predominante dentro de la lesión de insulinitis, seguidas de macrófagos (en orden decreciente) (CD68 +), células T CD4 +, linfocitos B (CD20 +) y células plasmáticas (CD138 +). ⁶² Sorprendentemente, las células FOXP3 + (es decir, células T reguladoras; una población de intenso interés en la investigación ²) y células asesinas naturales son raras en esta lesión. Aunque se ha centrado mucho la atención en la composición de las células inflamatorias, otras características pancreáticas en la diabetes tipo 1 podrían tener un significado patógeno ([figura 3](#)). Una de las enfermedades menos apreciadas de la enfermedad podría ser el tamaño pancreático. Los esfuerzos recientes sugieren que en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1, y en el período anterior al inicio de la enfermedad (es decir, los autoanticuerpos están presentes), los individuos afectados tienen un páncreas más pequeño en comparación con la edad correspondiente, el IMC y la edad más Personas con IMC igualadas. ^{63, 64} Esta característica, combinada con la ausencia de insulinitis, sugiere que múltiples mecanismos conducen a la pérdida de células β en la patogénesis de la diabetes tipo 1.

Serológico

Una característica distintiva clave entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 es la presencia de autoanticuerpos contra autoantígenos de células β . Más del 90% de los individuos con diabetes tipo 1 recién diagnosticada tienen uno o más de los siguientes autoanticuerpos al inicio de la enfermedad: ⁵³ aquellos reactivos a la insulina (IAA), la descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), el autoantígeno 2 asociado al insulinoma (IA2A), y transportador de zinc 8 (ZnT8A). ⁶⁵ Estos autoanticuerpos pueden aparecer desde los 6 meses de edad, con una incidencia máxima antes de los 2 años de edad en individuos genéticamente susceptibles; ⁶⁶ por lo tanto, están presentes meses o años antes del inicio sintomático. Además de tener valor diagnóstico en la diabetes tipo 1, los autoanticuerpos pueden ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, a través de la detección en familiares de primer grado o en la población general. La concentración de IAA se correlaciona con la tasa de progresión a diabetes tipo 1 manifiesta en niños seguidos desde el nacimiento. ^{67, 68} Este hallazgo, combinado con una serie extensa de investigaciones independientes en humanos y en modelos de roedores de diabetes tipo 1, apoya la noción creciente de que la proinsulina es un autoantígeno clave en la enfermedad; ⁶⁹ un concepto que podría explicar en parte la pérdida selectiva de células β en la diabetes tipo 1.

Los perfiles de lípidos y metabolitos también pueden servir como marcadores para la diabetes tipo 1 inminente; estos marcadores incluyen fosfatidilcolina disminuida al nacer, y triglicéridos reducidos y éter fosfolípidos antioxidantes seguidos de un aumento de la lisofosfatidilcolina proinflamatoria varios meses antes de la seroconversión a la positividad de autoanticuerpos. ⁷⁰ Otro estudio encontró concentraciones más altas de triglicéridos de cadena impar y fosfolípidos que contienen ácidos grasos poliinsaturados, y concentraciones más bajas de metionina, en aquellos que desarrollaron autoanticuerpos asociados a la diabetes tipo 1. ⁷¹

Genética

La diabetes tipo 1 es claramente un trastorno poligénico, con casi 40 loci (hasta el momento) se sabe que afecta la susceptibilidad a la enfermedad. ⁷² La región HLA en el cromosoma 6 (es decir, el locus *IDDM1*) proporciona quizás la mitad de la susceptibilidad genética que conduce al riesgo de diabetes tipo 1. ⁷³ De los muchos tipos de HLA, HLA clase II muestra la asociación más fuerte con la diabetes tipo 1, donde los haplotipos *DRB1* * 0401-

*DQB1 * 0302* y *DRB1 * 0301-DQB1 * 0201* confieren la mayor susceptibilidad, y *DRB1 * 1501* y *DQA1 * 0102-DQB1 * 0602* proporcionar resistencia a las enfermedades.⁷⁴ Los MHC de clase I también parecen influir en el riesgo de diabetes tipo 1, independientemente de las moléculas de clase II.⁷³ De los loci restantes, solo aquellos para la insulina VNTR, *PTPN22*, *CTLA4* e *IL2RA* están asociados con odds ratios mayores que 1 · 1.⁷⁵ Se piensa que la mayoría de los loci asociados con el riesgo de diabetes tipo 1 involucran respuestas inmunes,⁷² apoyando la noción de que las influencias genéticas involucran mecanismos que contribuyen colectivamente a la respuesta inmune aberrante, incluido el desarrollo y mantenimiento de la tolerancia. Este mecanismo podría ayudar a explicar las diferentes tasas de progresión a diabetes tipo 1 en adultos frente a niños, donde solo se han observado pequeñas variaciones en la susceptibilidad genética.⁴⁸ La susceptibilidad genética también podría influir en las respuestas a estímulos ambientales o vías fisiológicas (p. Ej., Vitamina D y helicasa inducida por interferón).^{29, 76}

Historia Natural

Un modelo originalmente presentado en 1986,⁷⁷ actualizado en nuestro artículo de 2001,⁷⁸ y modificado posteriormente, plantea que los individuos nacen con diversos grados de susceptibilidad genética para la diabetes tipo 1. Si bien este modelo ha resistido la prueba del tiempo, algunas modificaciones deben considerarse debido a las ganancias de conocimiento ([figura 4](#)). Por ejemplo, las influencias ambientales pueden ocurrir tan pronto como en el útero y probablemente continúen durante los primeros meses o años de vida, afectando así el inicio y la continuidad de la autoinmunidad de las células β. Los eventos fisiológicos, incluido el desarrollo del sistema inmunitario y el recambio normal de las células β, también podrían contribuir a estos procesos patógenos.⁵⁵ La desregulación inmune inherente, probablemente facilitada por la susceptibilidad genética, da como resultado una evidencia serológica temprana de destrucción de células β, es decir, aminoácidos alterados y autoanticuerpos asociados con la diabetes tipo 1. En la mayoría de los individuos, los cambios en la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa ocurren de meses a décadas después de que se detectan múltiples autoanticuerpos de islotes.⁷⁹ No todas las personas con autoinmunidad contra las células β progresan a una enfermedad manifiesta (menos del 5% que expresa un solo progreso de autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1⁴¹), por razones desconocidas. Los cambios metabólicos en la historia natural de la diabetes tipo 1 están marcados por una disminución de la respuesta temprana al péptido C al menos 2 años antes del inicio⁸⁰, el aumento de las fluctuaciones de la glucosa a medida que se inicia el individuo,⁸¹ y un aumento lineal general, con un aumento de último minuto, en la glucosa plasmática en los meses anteriores al inicio.⁸² Una vez que se destruye una masa crítica (no bien definida) de células β, se produce el inicio sintomático y comienza la necesidad de un reemplazo de insulina exógena. Este inicio sintomático se produce después de una fase silenciosa que dura de varios meses a muchos años, y que, en individuos genéticamente susceptibles con múltiples autoanticuerpos, podría considerarse diabetes tipo 1 asintomática. Esta clasificación parece apropiada en vista de los procesos continuos de la enfermedad y la casi certeza de que tales individuos eventualmente se volverán sintomáticos (dependientes de la insulina). La pérdida de masa de células β probablemente afecta el rendimiento de las células β restantes y otros tipos de células de los islotes, como lo demuestran los estudios funcionales (y estructurales). Esta característica de la enfermedad probablemente tendrá implicaciones para detectar y definir la etapa de declive y el efecto de las intervenciones terapéuticas.⁸³ Después del diagnóstico, la capacidad de retener la función residual de las células β (evaluada por la producción de péptido C) es heterogénea, en términos del tiempo que lleva alcanzar una etapa indetectable y el número de pacientes que, a pesar de décadas con diabetes tipo 1, retienen la capacidad de producir péptido C.⁸⁴ Por lo tanto, la heterogeneidad de la enfermedad es un aspecto importante de la diabetes tipo 1 y sugiere un papel para la genética, la edad al inicio de la enfermedad y la intensidad del manejo de la enfermedad en la capacidad de retener la función de las células β.

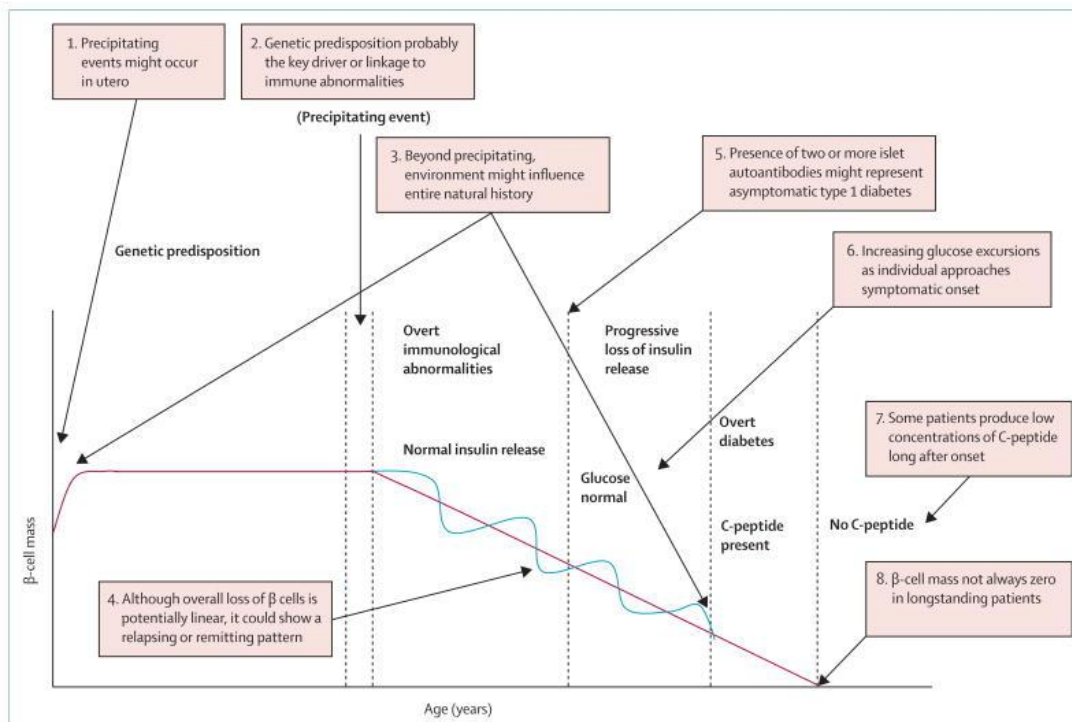


Figura 4. La historia natural de la diabetes tipo 1: un concepto de 25 años revisado

Una recreación del modelo de diabetes tipo 1, originalmente propuesta en 1986, se muestra en negro. ⁷⁷ Las adiciones y conjuros basados en los conocimientos recientes se muestran en color púrpura.

Manejo de la diabetes tipo 1

El descubrimiento de la insulina en 1921–22 fue claramente el evento terapéutico más significativo en la historia de la diabetes tipo 1; sin embargo, la sustitución de insulina exógena no siempre proporciona la regulación metabólica necesaria para evitar una o más complicaciones asociadas a la enfermedad (por ejemplo, retinopatía, neuropatía, enfermedad cardiovascular y hipoglucemia). Como resultado, el control de la diabetes en los países modernos a menudo incluye el uso de análogos de insulina y tecnologías mecánicas (por ejemplo, bombas de insulina y monitores de glucosa continuos) para mejorar el tratamiento de la enfermedad tipo 1. ⁸⁵ En el futuro, las terapias que emulan el papel fisiológico del páncreas endocrino mejorarán, con suerte, los estilos de vida además de prevenir complicaciones. Como primer paso, deben abordarse las disparidades globales en el acceso a la insulina y el control de la diabetes.

Cuidado presente

Después del diagnóstico inicial y la estabilización metabólica, algunos pacientes con diabetes tipo 1 conservan la capacidad de producir insulina endógena. Aunque esta secreción endógena es típicamente baja, el mantenimiento es importante ya que se asocia con menos retinopatía e hipoglucemia menos severa en etapas posteriores de la enfermedad. ⁸⁶ Por lo tanto, preservar la secreción de insulina después del inicio de la enfermedad es cada vez más un objetivo terapéutico, y puede implicar terapia intensiva con insulina, tecnologías mecánicas o, como en varios ensayos, la intervención inmune para interrumpir la destrucción de las células β. El péptido C se secreta de las células β en una proporción de uno a uno con insulina, y el análisis de la concentración del péptido C después del inicio de la enfermedad muestra que la pérdida es más rápida en el primer año después del diagnóstico que en el segundo año. ⁸³ Además, los niños y adolescentes pierden la producción de insulina endógena a un ritmo mayor que los adultos con diabetes tipo 1.

Existen varios métodos para la optimización metabólica a través de la terapia con insulina. Con múltiples lesiones diarias, un análogo de insulina de acción prolongada proporciona insulina basal y se administra una insulina de acción rápida antes de las comidas, en función de los gramos de carbohidratos consumidos (es decir, la terapia de bolo basal). Durante la última década, el uso de infusiones continuas de insulina subcutánea (CSII, bombas de insulina) ha aumentado sustancialmente. ⁸⁷ Un ensayo controlado aleatorio en adultos con diabetes tipo 1 informó concentraciones más bajas de HbA_{1c} con terapia de bomba aumentada con sensor que con terapia de inyección, y una mayor proporción de pacientes que alcanzaron los niveles específicos de HbA_{1c}. ⁸⁸ Un metaanálisis también ha demostrado que las bombas de insulina disminuyen la HbA_{1c} concentraciones superiores

a las inyecciones diarias múltiples en adultos con diabetes tipo 1, con tasas similares de hipoglucemia.⁸⁹ Sin embargo, se debate si CSII es mejor, en general, que la inyección múltiple diaria para el tratamiento de la diabetes tipo 1, ya que los resultados informados en los estudios han variado sustancialmente.⁹⁰

Además de las preparaciones de insulina mejoradas y los sistemas de administración, los avances para mejorar el control glucémico y la hipoglucemia disminuida incluyen mediciones de HbA_{1C} en el punto de atención, informes autocontrolados de glucosa en sangre y monitores continuos de glucosa en tiempo real. Tamborlane y sus colegas⁹¹ informaron que un sistema de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real disminuyó la cantidad de tiempo empleado en la hipoglucemia (<4 mmol / L [70 mg / dL]) y redujo la HbA_{1C} cuando los pacientes la usan en promedio 6 días a la semana. En este estudio, el grado de reducción de HbA_{1C} se correlacionó directamente con una mayor HbA_{1C} Concentraciones antes de comenzar el monitoreo continuo de glucosa. En un segundo estudio, la monitorización continua de la glucosa disminuyó la hipoglucemia nocturna en niños (<18 años) con diabetes tipo 1, en comparación con la glucemia autocontrolada.⁹² Por lo tanto, el monitoreo continuo de la glucosa es más apropiado para los pacientes altamente motivados con diabetes tipo 1 que están dispuestos a usar el dispositivo de monitoreo, y aquellos con un control deficiente continuo durante la terapia intensiva con insulina.⁹³

Con las bombas de insulina y la monitorización continua de la glucosa mejorando el cuidado de la diabetes, estas dos tecnologías ahora se están utilizando juntas como terapia de bomba aumentada por sensor. Un ensayo que comparó una bomba aumentada con sensor con terapia de inyección diaria múltiple mostró una mejoría significativa en la reducción de HbA_{1C} con menos hipoglucemia en la cohorte de bomba aumentada con sensor.^{88, 94} Aunque la terapia actual con bomba aumentada con sensor utiliza cada dispositivo de forma independiente, se está investigando la integración de ambos sistemas. Un elemento clave para tales esfuerzos involucra sistemas de suspensión con bajo contenido de glucosa que monitorean la glucosa en sangre con un monitor continuo de glucosa y suspenden la administración de insulina cuando la glucosa cae por debajo de un umbral preestablecido por hasta 2 h, para prevenir episodios de hipoglucemia.⁹⁵ Los sistemas de suspensión de bajo contenido de glucosa están actualmente disponibles para uso clínico en Europa, pero permanecen en pruebas clínicas en los EE. UU.

Cuidado futuro

Las bombas de insulina y los monitores de glucosa continuos están progresando sustancialmente en el cuidado de la diabetes, con mejoras adicionales en el horizonte. Se están realizando esfuerzos para combinar bombas de insulina y monitores de glucosa continuos con un algoritmo informático, es decir, un sistema de circuito cerrado integrado o páncreas artificial ([figura 5](#)). Los sistemas integrados de circuito cerrado probados hasta ahora han reportado resultados favorables;⁹⁷ al comparar la seguridad y la eficacia de la administración de insulina en circuito cerrado durante la noche con la terapia con bomba de insulina convencional en adultos con diabetes tipo 1, la administración en circuito cerrado mejoró el control nocturno de la glucemia y redujo el riesgo de hipoglucemia nocturna.^{98, 99} Se espera que las generaciones más recientes de monitores de glucosa continuos tengan una mejor transmisión y precisión de la señal, y eviten la necesidad de calibrar la glucosa con el dedo.

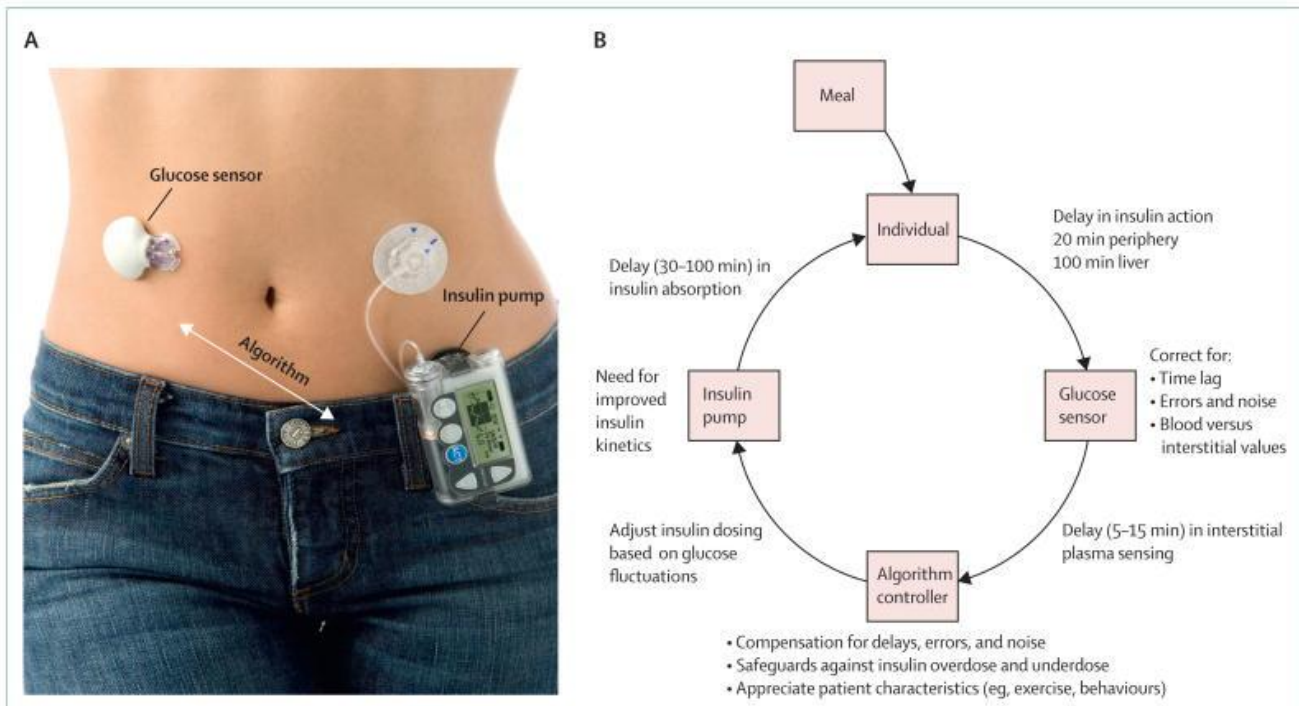


Figura 5. Sistema de circuito cerrado para la terapia de la diabetes tipo 1 (páncreas artificial)

(A) Prototipo de un sistema de circuito cerrado.⁹⁶ (B) Componentes de un sistema de circuito cerrado. Tres posibles retrasos en el sistema incluyen la detección de glucosa en el fluido intersticial, la absorción de insulina (depende del uso de insulina rápida frente a la regular) y la acción de la insulina en los tejidos periféricos y el hígado.

Se están investigando nuevos análogos de insulina, incretinas y otras hormonas por su capacidad para mejorar el manejo de la diabetes tipo 1. Los ejemplos incluyen la insulina degludec (recientemente aprobada para su uso en la UE, aunque la aprobación fue rechazada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU.), Un análogo que podría mejorar la administración de insulina basal en pacientes con diabetes tipo 1, ya que proporciona un control glucémico eficaz y reduce el riesgo de la hipoglucemia nocturna.¹⁰⁰ GLP-1 también podría ser beneficioso, ya que los estudios señalan que esta incretina disminuyó el pico de glucosa posprandial en un 45%, independientemente de la función residual de las células β .¹⁰¹ Se ha demostrado que la hormona pramlintida reduce la hiperglucemia posprandial, el peso corporal, la dosis de insulina y la HbA_{1c} concentraciones, y para reducir las excursiones posprandiales de glucagón y glucosa y el lento vaciamiento gástrico.¹⁰² La leptina, la hormona adipocitaria, también podría beneficiar la terapia de la diabetes tipo 1 a través de su capacidad para revertir un estado catabólico mediante la supresión de la hiperglucogonaemia.¹⁰³ En medio del optimismo que rodea los beneficios potenciales con estas nuevas terapias, la necesidad de estudios a largo plazo que validen su seguridad en grandes poblaciones permanece.

Carga de la diabetes tipo 1: complicaciones, exceso de mortalidad y acceso a la insulina

Los costos físicos, sociales y económicos de la diabetes tipo 1 son difíciles de calcular, y los intentos de cuantificar estas variables generalmente no distinguen entre la enfermedad tipo 1 y la enfermedad tipo 2. Sin embargo, dos estudios han proporcionado estimaciones de costos específicamente para la diabetes tipo 1, proponiendo una cifra anual de \$ 14 · 4–14 · 9 mil millones en los Estados Unidos.^{104, 105} Independientemente de los costos financieros, lograr una normoglucemia es un objetivo terapéutico importante para los pacientes con diabetes tipo 1, especialmente para evitar complicaciones.

Complicaciones asociadas a la diabetes tipo 1

Las complicaciones en la diabetes tipo 1 (y tipo 2) se clasifican como macrovasculares o microvasculares. La enfermedad cardiovascular se está convirtiendo en una complicación macrovascular más común a medida que las personas con diabetes tipo 1 viven más tiempo.¹⁰⁶ Las personas con diabetes tipo 1 tienen un riesgo diez veces mayor de eventos cardiovasculares (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, angina y la necesidad de revascularización de la arteria coronaria) que las poblaciones no diabéticas de la misma edad.¹⁰⁷ El

estudio de Epidemiología de las Complicaciones de la Diabetes de Pittsburgh¹⁰⁸ de la diabetes tipo 1 informó que los eventos cardiovasculares en pacientes adultos menores de 40 años eran del 1% por año, y tres veces más en personas mayores de 55 años. Estudio de la epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (EDIC),¹⁰⁹ que siguió a los participantes con diabetes tipo 1 por complicaciones a largo plazo, encontró que el tratamiento intensivo de la diabetes redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 42% en comparación con el tratamiento convencional. Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen resultados menos favorables que los pacientes no diabéticos después de un evento coronario agudo¹¹⁰, un hallazgo que podría explicarse por un informe reciente de que, después del infarto de miocardio, los pacientes con diabetes tipo 1 expresan anticuerpos contra las proteínas cardíacas, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 no lo hacen.¹¹¹ El riesgo de complicaciones microvasculares, que incluyen retinopatía, nefropatía y neuropatía, disminuye con el tratamiento intensivo con insulina. En los últimos 5 años, varios ensayos clínicos grandes han avanzado la predicción y la prevención de las complicaciones microvasculares ([tabla 1](#)).

tabla 1. Estudios a gran escala sobre la predicción y prevención de complicaciones asociadas con la diabetes tipo 1

| | Complicaciones evaluadas | Hallazgos principales |
|--|---|--|
| Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) / Estudio epidemiológico de complicaciones de la diabetes en Pittsburgh (2009) ¹¹² | Enfermedad cardiovascular, nefropatía, retinopatía. | Las frecuencias de complicaciones graves en pacientes con diabetes tipo 1, especialmente cuando se tratan intensivamente, son más bajas que las informadas históricamente |
| Estudio sobre la nefropatía diabética finlandesa (FinnDiane) (2009) ¹¹³ | Enfermedad cardiovascular, nefropatía. | En pacientes con diabetes tipo 1, las variaciones en la concentración de hemoglobina glucosilada predijeron la incidencia de microalbuminuria y la progresión a enfermedad renal, y la incidencia de enfermedad cardiovascular |
| DCCT / Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (EDIC) estudio (2011) ¹¹⁴ | Nefropatía | En pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria persistente, el control glucémico intensivo, el control de la presión arterial y los paneles lipídicos favorables conducen a menos complicaciones renales a largo plazo |
| FinnDiane (2009) ¹¹⁵ | Nefropatía | Existe una asociación independiente y gradual entre la presencia y la gravedad de la enfermedad renal y la mortalidad prematura en la diabetes tipo 1 |
| Genetics of Diabetes in Kidney Collection(2009) ¹¹⁶ | Nephropathy | Identified genes associated with susceptibility to diabetic nephropathy, near the <i>FRMD3</i> and <i>CARS</i> loci |
| Swedish Renal Registry (2010) ¹¹⁷ | Nephropathy | Substantial differences in risk for nephropathy in male versus female patients with type 1 diabetes, with age at diagnosis an important factor (early diagnosis lowers risk) |
| DCCT/EDIC (2009) ¹¹⁸ | Autonomic neuropathy | Patients given intensive insulin therapy had less cardiac autonomic neuropathy than those who received conventional treatment |
| Acetyl-L-carnitine Clinical Trials (2009) ¹¹⁹ | Neuropathy | Raised triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy |
| DCCT/EDIC (2008) ¹²⁰ | Retinopathy | La terapia intensiva con insulina (<i>versus</i> la terapia |

| | Complicaciones evaluadas | Hallazgos principales |
|--|--------------------------|--|
| | | convencional) reduce el desarrollo y la progresión de la retinopatía diabética, con una diferencia relacionada con el tratamiento (memoria metabólica) que continúa durante al menos 10 años |
| Ensayos de reesopatía diabética por Candesartán (DIRECTO; 2008) ¹²¹ | Retinopatía | El bloqueador del receptor de angiotensina, candesartán, reduce el desarrollo de la retinopatía pero no detiene la progresión de la retinopatía |

Acceso a la insulina

A pesar del progreso realizado para el tratamiento de la diabetes tipo 1, las personas en muchas partes del mundo mueren debido a la falta de acceso a la insulina. ¹²² Por ejemplo, en Mozambique, la esperanza de vida para un niño recién diagnosticado con diabetes tipo 1 es de 7 meses. ¹²³ Las desigualdades en la disponibilidad de tecnologías para reducir las complicaciones, mejorar la calidad de vida y mejorar el manejo de la diabetes (por ejemplo, pruebas de HbA_{1c} y monitoreo de glucosa en la sangre) también plantean preocupaciones éticas. Mucho debate público se ha centrado en por qué la comunidad global acepta esta disparidad de tratamiento. ¹²⁴ Afortunadamente, organizaciones como la Federación Internacional de Diabetes, Vida para un Niño, Insulina para la Vida y otras están desarrollando medios para aliviar esta disparidad.

Prevención y cura.

Han pasado casi tres décadas desde que se intentaron revertir la diabetes tipo 1 con las primeras terapias basadas en el sistema inmunitario, utilizando ciclosporina. ¹²⁵ Desde entonces, se han logrado muchos avances prácticos e intelectuales, que incluyen pruebas metabólicas mejoradas, mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad y disponibilidad de marcadores inmunitarios. ¹²⁶ Los esfuerzos para prevenir o curar la diabetes tipo 1 ahora se realizan a través de grandes redes de colaboración (por ejemplo, NIH TrialNet, Immune Tolerance Network y Islet Cell Transplantation Consortium), con rigurosos ensayos mecanísticos y protocolos uniformes. Finalmente, aunque controvertidas, las intervenciones terapéuticas se han beneficiado claramente de los estudios en modelos animales de diabetes tipo 1, en particular el ratón NOD. ¹²⁷

Prevención primaria y secundaria.

Dado que la diabetes tipo 1 ahora es una enfermedad predecible, varios ensayos grandes están investigando métodos para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad. Los estudios de prevención primaria, en individuos con riesgo genético de diabetes tipo 1 pero sin autoanticuerpos de islotes, se han centrado en gran medida en las modificaciones dietéticas en la infancia. Un estudio en Finlandia ¹²⁸ identificó a 230 bebés con un pariente de primer grado con diabetes tipo 1, y asignó al azar a los bebés para recibir una fórmula para bebés hidrolizada o una fórmula convencional cuando la leche materna no estuvo disponible durante los primeros 6 a 8 meses de vida. Los niños que recibieron la fórmula hidrolizada tenían menos probabilidades de desarrollar dos o más autoanticuerpos de islotes en comparación con aquellos que recibieron la fórmula convencional, con una relación de riesgo no ajustada de 0.52. ¹²⁸ Otro ensayo eliminó la insulina bovina de la fórmula infantil e informó una menor progresión (en comparación con los bebés que recibieron una fórmula normal de leche de vaca) hasta el desarrollo de un autoanticuerpo de islote después de 3 años de seguimiento. ¹²⁹

Los estudios de prevención secundaria, para retrasar el inicio de la diabetes tipo 1, se realizan en individuos con autoanticuerpos de múltiples islotes pero sin hiperglucemia manifiesta. En un ensayo, los individuos con al menos dos autoanticuerpos de islotes (uno de ellos es un anticuerpo contra la insulina) que tenían un pariente de primer grado con diabetes tipo 1, recibieron insulina oral. ¹³⁰ En general, la administración de insulina oral no retrasó la progresión a diabetes manifiesta, pero un análisis post-hoc sugirió que los individuos con autoanticuerpos de insulina de alto título se beneficiaron del tratamiento: se estimó que el inicio de la diabetes se retrasó hasta 5 años. ¹³¹ Otros agentes utilizados para la prevención secundaria, la nicotinamida y la insulina intranasal, no han demostrado retrasar o prevenir la aparición de la diabetes. ^{132,133}

Inversión

Actualmente, no hay agentes aprobados para detener la destrucción autoinmune de las células β después del diagnóstico de diabetes tipo 1. En los últimos 5 años, el interés en la reversión de la diabetes tipo 1 ha crecido.¹³⁴ Además de preservar la producción de péptido C, un objetivo clave es inducir tolerancia inmune contra las células β y, por lo tanto, detener la destrucción autoinmune. La mayoría de los enfoques implican la provisión de autoantígenos (p. Ej., Vacunación con proteínas específicas de células de los islotes, como la insulina o GAD) o supresión inmunitaria (tabla 2). Decepcionantemente, después de los prometedores ensayos de fase 1-2 en pacientes con diabetes tipo 1 de inicio reciente y producción de insulina endógena detectable, los ensayos de fase 3 de anticuerpos anti-CD3 (otelixizumab y teplizumab) y la vacuna Diamyd (inmunoterapia con GAD-alum) no cumplieron con los puntos finales primarios.¹³⁵⁻¹⁴¹ La administración de DiaPep277, un inmunomodulador sintético, a intervalos de 3 meses produjo una disminución menor en las concentraciones de péptido C estimulado al año en adultos con diabetes tipo 1 que en la cohorte que recibió placebo.^{142, 143} Otros estudios de fase 2 de inmunomoduladores mostraron evidencia de eficacia terapéutica en entornos de diabetes tipo 1 de reciente aparición; sin embargo, incluso con el uso continuo, la mayoría no mostró efectos duraderos. Por ejemplo, la proteína de fusión CTLA4-Ig (abatacept) conservó la concentración de péptido C estimulada durante solo 9 meses a pesar de la administración intravenosa continua durante 2 años.¹³⁸ Estos resultados implican que la inmunosupresión de agente único por sí sola podría ser insuficiente para controlar completamente la destrucción autoinmune de las células β , o que se necesitan terapias más específicas y específicas. Podrían ser necesarias terapias combinadas que aborden varias vías patógenas y mejoren la viabilidad de las células β para preservar la producción de insulina endógena en pacientes con diabetes tipo 1. Un ensayo de 2007 de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas combinado con dosis altas de inmunosupresión (es decir, citoxano y timoglobulina) informó un aumento en la producción de péptidos C y la independencia de la insulina en la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento al inicio de la enfermedad.¹⁴⁴ Sin embargo, los efectos de este tratamiento invasivo disminuyeron con el tiempo, con la pérdida de independencia de la insulina en la mayoría de los pacientes después de 5 años.¹⁴⁵ Es crucial volver a examinar el diseño y los resultados metabólicos e inmunológicos de estos ensayos de fase 2 a 3, y considerar la heterogeneidad de la enfermedad, para comprender mejor cómo abordar la reversión de la diabetes tipo 1.^{146, 147} Además, los agentes de prueba dirigidos a la inflamación (p. Ej., Anakinra [antagonista del receptor de interleuquina-1] y canakinumab [compuesto anti-interleuquina-1b]), solos o en combinación, podrían ser beneficiosos.¹⁴⁸

Tabla 2. Agentes evaluados como terapia inmunomoduladora para revertir la diabetes tipo 1

| | Fase de estudio y año | Hallazgos principales |
|--|-----------------------|---|
| Insulina APL (NBI-6042) | Fase 2;2009 | Sin cambios en la respuesta metabólica (es decir, preservación del péptido C) ¹³⁵ |
| Anti-CD20 (rituximab) | Fase 2;2011 | Preservación de las concentraciones de péptido C a 1 año, pero no hay diferencia con el placebo a los 2 años ¹³⁶ |
| Anti-CD3 (teplizumab) | Fase 3;2011 | Aunque los estudios de fase 2 mostraron la preservación de las concentraciones de péptido C, los ensayos de fase I (estudio Protégé) ¹³⁷ no mostraron cambios en la respuesta metabólica y el estudio se detuvo temprano |
| CTLA4: proteína de fusión de inmunoglobulina (abatacept) | Fase 2;2011 | La modulación coestimuladora de las células T redujo la reducción de la función de las células β durante 2 años, aunque se observó preservación del péptido C durante 9,6 meses ¹³⁸ |
| Anti-CD3 (otelixizumab) | Fase 3;2011 | Aunque los estudios de fase 2 mostraron preservación de las concentraciones de péptido C, un ensayo de fase 3 no mostró cambios en la respuesta metabólica ¹³⁹ |
| Proteína GAD65 (Diamyd) | Fase 3;2012 | Los estudios de fase 2 informaron la concentración de péptido C preservado, sin mejoras en las necesidades de insulina. Dos ensayos de fase 3 no cumplieron los criterios de valoración ^{140, 141} |

| | Fase de estudio y año | Hallazgos principales |
|-------------------|-----------------------|---|
| HSP60 (DiaPep277) | Fase 3;2012 | Los ensayos de fase 2 sugirieron mayores concentraciones de péptido C; un ensayo de fase 3 observó la conservación del péptido C a 1 año, pero solo en adultos (edad 16-45 años) con diabetes tipo 1 ¹⁴² |

[Abrir en una ventana separada](#)

Trasplante de células de los islotes

En 2000, se desarrolló un protocolo innovador para el trasplante de islotes sin el uso de glucocorticoides para la supresión inmunológica; ¹⁴⁹ los resultados inicialmente prometedores se deterioraron, de modo que a los 5 años, solo el 10% de los pacientes permanecieron independientes de la insulina exógena. ¹⁵⁰ Por lo tanto, el trasplante de islotes sigue siendo un procedimiento experimental, con investigaciones en curso que se centran en nuevos métodos que utilizan biomateriales (por ejemplo, encapsulación), modulación inmune, sitio de administración, vascularización mejorada y más. ¹⁵¹ Muchas de las limitaciones para el trasplante de islotes son válidas para otra área prometedora, el uso de células madre como sustitutos que producen insulina para las células β . Sigue siendo esperanzador que una célula productora de insulina (célula madre, islote cadavérico, islote xenogénico, etc.), combinada con una barrera inmunoprotectora (es decir, encapsulación) proporcionará un avance terapéuticamente significativo.

Preguntas sin respuesta

Esta es una temporada de cambios con respecto a la comprensión de la epidemiología, la patogénesis, el tratamiento y las perspectivas para curar la diabetes tipo 1. En retrospectiva, muchas de las metas de larga data que una vez se creía fácilmente alcanzables han sido difíciles de realizar, y los conceptos considerados como dogmas han demostrado ser erróneos.

Lecciones aprendidas

A pesar de los avances en la investigación y el tratamiento de la diabetes tipo 1, algunos investigadores y clínicos están decepcionados por la percepción de falta de progreso. Las grandes inversiones en términos de tiempo, finanzas (fundación, gobierno y basadas en la industria) y los recursos de los pacientes se han dirigido a varias áreas prometedoras, es decir, trasplante de células de los islotes, células madre, genética, prevención de enfermedades primarias y secundarias, y reversión de la diabetes tipo 1, con resultados que a menudo se considera que tienen un beneficio limitado. ¹³⁴

La diabetes tipo 1 ha demostrado ser mucho más resistente de lo que se esperaba inicialmente a las intervenciones terapéuticas con agentes convencionales o experimentales, ya sea que el objetivo sea la prevención o la reversión de la enfermedad. ¹⁵² La incapacidad para superar la naturaleza autoinmune de esta enfermedad, tal vez el resultado de una memoria inmunológica robusta combinada con la incapacidad de atenuar las respuestas inmunitarias perjudiciales que no están sujetas a regulación normal, es un obstáculo que debe abordarse con una investigación intensa. Del mismo modo, el trasplante de células de los islotes depende de superar la autoinmunidad recurrente y evitar la aloinmunidad. ¹⁵³ Los obstáculos adicionales para el trasplante de células de los islotes incluyen un grupo limitado de donantes y la necesidad de inmunosupresión crónica (o un método para inducir tolerancia inmunológica a largo plazo) para permitir el injerto funcional. Para lograr avances con el trasplante de células de los islotes, los investigadores se están centrando en el xenotrasplante, la encapsulación, los sitios nuevos para el suministro de células (por ejemplo, el ojo) y el desarrollo de células productoras de insulina sustitutas. ¹⁵¹

Las investigaciones sobre la base genética de la diabetes tipo 1 han sido criticadas por avanzar poco en la comprensión de la patogénesis de esta enfermedad. La naturaleza poligénica de la diabetes tipo 1 (más de 40 loci se han asociado con susceptibilidad o resistencia a la enfermedad ⁷²) combinada con asociaciones ambientales significa que la patogénesis de la enfermedad puede ser impredecible. Una complicación adicional surge del hecho de que aunque existen muchas asociaciones genotípicas con la enfermedad, los fenotipos específicos que resultan de estas influencias genéticas son en gran parte desconocidos. Se están realizando esfuerzos para asignar fenotipos específicos a los genotipos y mejorar la comprensión del riesgo genético de la diabetes tipo 1 mediante el genotipado en loci de susceptibilidad múltiple. ¹⁵⁴

La dificultad para comprender la complejidad genética de la diabetes tipo 1 se ve agravada por la falta de conocimiento sobre la respuesta inmune en este trastorno. A pesar de décadas de investigación, los mecanismos por los cuales las células β se eliminan o se destruyen selectivamente (aparte de las respuestas inmunes específicas de antígeno) siguen sin estar claros.⁵⁵ Durante la última década, los investigadores han dedicado mucho esfuerzo a describir el papel putativo de las respuestas inmunitarias adaptativas, en lugar de innatas, en términos de sus contribuciones patógenas a la diabetes tipo 1. La comprensión de la respuesta inmune innata y adaptativa, y el papel de las células β en la patogénesis de la diabetes tipo 1, será crucial para el desarrollo de terapias mejoradas. Afortunadamente, las redes de ensayos bien organizados (por ejemplo, NIH TrialNet e Immune Tolerance Network) y los registros (por ejemplo, T1D Exchange) pueden probar agentes capaces de proporcionar beneficios terapéuticos, mejorar el reclutamiento de pacientes y aumentar la precisión de la predicción de la enfermedad.¹⁵⁵ Las modificaciones adicionales que podrían mejorar la aplicabilidad de la investigación de la diabetes tipo 1 incluyen cambios en el diseño del ensayo clínico (por ejemplo, diseño de ensayo adaptativo),¹⁵⁶ identificando terapias más prácticas (en términos de financiamiento y prestación de atención de salud pública), definiendo mejor la heterogeneidad de la enfermedad,¹⁴⁷ utilizando modelos animales de diabetes tipo 1 de manera más efectiva,¹²⁷ y aplicando el concepto de que la diabetes tipo 1 comienza mucho antes del inicio sintomático. La redefinición de la diabetes tipo 1 como un estado silencioso o asintomático (p. Ej., Autoanticuerpos múltiples, riesgo genético, con diversos grados de disglucemia) podría permitir que las intervenciones terapéuticas se administren antes en la historia natural de la enfermedad cuando podrían ser más efectivas. Este concepto se basa en estudios en modelos animales de diabetes tipo 1, donde las intervenciones anteriores parecen ser más eficaces, y la creencia de que la intervención antes de que se pierda un umbral crítico de la masa de células β remanentes evitaría varias secuelas que a menudo están presentes en los síntomas. inicio (p. ej., toxicidad de la glucosa, respuesta al estrés, etc.).

¿A dónde vamos desde aquí?

Desafortunadamente, los vacíos de conocimiento que han existido durante mucho tiempo para la diabetes tipo 1 permanecen en la actualidad. Las preguntas más urgentes son: ¿qué elementos ambientales contribuyen de manera inequívoca a la formación de diabetes tipo 1? ¿De qué manera contribuye la susceptibilidad genética al desarrollo de la enfermedad? ¿Se puede desarrollar un sistema de terapia de circuito cerrado seguro y efectivo? ¿Qué medicamentos deben usarse para tratar de prevenir o revertir la diabetes tipo 1? ¿Hay agentes capaces de inculcar tolerancia inmunológica a largo plazo? ¿Se pueden obtener marcadores mejorados para predecir el desarrollo de la enfermedad? ¿Se puede inducir con seguridad la replicación de células β y la neogénesis en los humanos? Finalmente, ¿por qué las células β pancreáticas están específicamente dirigidas a la destrucción y los procesos inherentes contribuyen a su desaparición? Estas preguntas forman una hoja de ruta para la próxima generación de investigaciones,

Expresiones de gratitud

Este trabajo fue apoyado en parte por subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud, la Fundación de Investigación de Diabetes Juvenil, la Asociación Americana de Diabetes, la Coalición Brehm para la investigación de Diabetes Tipo 1, la Fundación de Diabetes Infantil, el Fondo Helmsley y el Profesorado de la Familia Jeffrey Keene.

Notas al pie

Contribuyentes : Todos los autores planificaron el esquema, contribuyeron con figuras y tablas, y escribieron y aprobaron el manuscrito. MAA y AWM hicieron la búsqueda bibliográfica.

Conflictos de interés : MAA sirve, o ha servido, como asesor de Genzyme, Diamyd, GlaxoSmithKline, Takeda, Tolernx, Coronado Biosciences, Sanofi, Exsulin, Grifols y Amylin. GSE se desempeñó como asesor de Sanofi. GSE y AWM recibieron apoyo de investigación de Novartis.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección : se realizaron búsquedas en Medline desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de febrero de 2013, con los términos "diabetes tipo 1", con restricciones para estudios en seres humanos y artículos publicados en inglés. Los artículos anteriores se derivaron de nuestras colecciones de referencia más antiguas.

Información del colaborador

Mark A Atkinson,

George S Eisenbarth,

Aaron W Michels,

Referencias

1. Todd JA. Etiología de la diabetes tipo 1. Inmunidad. 2010; 32 : 457–67. [[PubMed](#)]
2. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genética, patogénesis e intervenciones clínicas en la diabetes tipo 1. Naturaleza. 2010; 464 : 1293–300. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
3. Leslie RD. Predicción de diabetes autoinmune de inicio en adultos: claridad desde la complejidad. Diabetes. 2010; 59 : 330–31. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
4. Gale EA. La diabetes tipo 1 en los jóvenes: la cosecha del dolor continúa. Diabetologia. 2005; 48 : 1435–38. [[PubMed](#)]
5. Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Tendencias temporales en la incidencia de diabetes tipo 1 en niños finlandeses: un estudio de cohorte. Lanceta. 2008; 371 : 1777–82. [[PubMed](#)]
6. Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist HJ, et al. Diferencias de género y variación temporal en la incidencia de diabetes tipo 1: resultados de 8012 casos en el Estudio de incidencia de diabetes a nivel nacional en Suecia 1983–2002. J Intern Med. 2008; 263 : 386–94. [[PubMed](#)]
7. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Variación estacional del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en niños de todo el mundo. Diabet med. 2009; 26: 673–78. [[PubMed](#)]
8. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Asociación de diabetes tipo 1 con el mes de nacimiento entre los jóvenes de EE. UU. : el estudio BÚSQUEDA para la diabetes en los jóvenes. Diabete. Cuidado. 2009; 32 : 2010–15. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
9. Kukko M, Kimpimaki T, Korhonen S, et al. Dinámica de autoanticuerpos asociados a la diabetes en niños pequeños con riesgo conferido por el antígeno leucocitario humano de diabetes tipo 1 reclutados de la población general. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 2712–17. [[PubMed](#)]
10. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiología de la diabetes tipo 1. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39 : 481–97. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
11. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, atlas de diabetes Shaw J. IDF: estimaciones globales de la prevalencia de diabetes para 2011 y 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94 : 311–21. [[PubMed](#)]
12. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G. Treinta años de posible incidencia nacional de diabetes infantil tipo 1: el aumento acelerado por el tiempo tiende a estabilizarse en Suecia. Diabetes. 2011; 60 : 577–81. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
13. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Perspectivas epidemiológicas sobre la diabetes tipo 1 en la infancia y la adolescencia en Alemania: 20 años del Registro de Incidencia de Diabetes de Baden-Wurttemberg (DIARY) Diabetes Care. 2010; 33 : 338–40. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
14. Knip M. Patogénesis de la diabetes tipo 1: implicaciones para las tendencias de incidencia. Horma Res Paediatr. 2011; 76 (supl. 1): 57–64. [[PubMed](#)]
15. Grupo de estudio TEDDY. Estudio sobre los determinantes ambientales de la diabetes en los jóvenes (TEDDY). Ann NY Acad Sci. 2008; 1150 : 1–13. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
16. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group Tendencias de incidencia de la diabetes infantil tipo 1 en Europa durante 1989–2003 y predijeron nuevos casos en 2005–20: un estudio de registro prospectivo multicéntrico. Lanceta. 2009; 373 : 2027–33. [[PubMed](#)]
17. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Aumento de la incidencia de diabetes tipo I de inicio en la infancia en 3 países bálticos y en Finlandia 1983–1998. Diabetologia. 2001; 44 (supl. 3): 17–20. [[PubMed](#)]

18. Dabelea D. La acelerada epidemia de diabetes infantil. *Lanceta*. 2009; 373 : 1999-2000. [[PubMed](#)]
19. Thunander M, Petersson C, Jonzon K, et al. Incidencia de diabetes tipo 1 y tipo 2 en adultos y niños en Kronoberg, Suecia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82 : 247–55. [[PubMed](#)]
20. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Modelo de predicción de la incidencia y prevalencia de diabetes tipo 1 en la infancia y la adolescencia: evidencia de un aumento dependiente de la cohorte en las próximas dos décadas en Alemania. *Diabetes Pediatr*. 2012; 13 : 15-20. [[PubMed](#)]
21. Grupo de Proyecto DIAMOND. Incidencia y tendencias de la diabetes tipo 1 infantil en todo el mundo 1990–1999. *Diabet med*. 2006; 23 : 857–66. [[PubMed](#)]
22. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Incidencia mundial de diabetes tipo 1 en la infancia: ¿qué podemos aprender de la epidemiología? *Diabetes Pediatr*. 2007; 8 (supl. 6): 6–14. [[PubMed](#)]
23. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. La creciente incidencia de diabetes tipo 1 en la niñez y la reducción en la contribución de los haplotipos de HLA de alto riesgo. *Lanceta*. 2004; 364 : 1699–700. [[PubMed](#)]
24. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS. Disminución gradual o lineal en la penetrancia de la diabetes tipo 1 con genotipos HLA de menor riesgo en los últimos 40 años. *Diabetes*. 2011; 60 : 1045–49. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
25. Maclaren N, Atkinson M. ¿La diabetes mellitus dependiente de insulina es inducida por el medio ambiente? *N Engl J Med*. 1992; 327 : 348–49. [[PubMed](#)]
26. Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. La alimentación infantil y el riesgo de diabetes tipo 1. *Soy J Clin Nutr*. 2010; 91 : 1506-13. [[PubMed](#)]
27. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significativa deficiencia de vitamina D en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1. *J pediatr*. 2009; 154 : 132–34. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
28. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, et al. Los niveles séricos reducidos de proteína de unión a la vitamina D están asociados con la diabetes tipo 1. *Diabetes*. 2011; 60 : 2566–70. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
29. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. La variación hereditaria en los genes de la vitamina D se asocia con la predisposición a la diabetes autoinmune tipo 1 diabetes. *Diabetes*. 2011; 60 : 1624–31. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
30. Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Infección por enterovirus y diabetes mellitus tipo 1: revisión sistemática y metaanálisis de estudios moleculares observacionales. *BMJ*. 2011; 342 : 35. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
31. Stene LC, Rewers M. Immunology en la serie de revisión clínica; enfoque en la diabetes tipo 1 y los virus: el enlace de enterovirus a la diabetes tipo 1: revisión crítica de estudios en humanos. *Clin Exp Immunol*. 2012; 168 : 12–23. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
32. Bach JF, Chatenoud L. La hipótesis de la higiene: una explicación del aumento de la frecuencia de diabetes dependiente de insulina. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2: a007799. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
33. Boerner BP, Sarvetnick NE. Diabetes tipo 1: papel del microbioma intestinal en humanos y ratones. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1243 : 103–18. [[PubMed](#)]
34. Asociación Americana de Diabetes. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. Cuidado de la diabetes. 2012; 35 (supl. 1): 64–71. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
35. Comité Internacional de Expertos. Informe del Comité Internacional de Expertos sobre el papel del ensayo A1C en el diagnóstico de la diabetes. Cuidado de la diabetes. 2009; 32 : 1327–34. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
36. Tuomi T. Diabetes tipo 1 y tipo 2: ¿qué tienen en común? *Diabetes*. 2005; 54 (supl. 2): 40–45. [[PubMed](#)]
37. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factores asociados con la presencia de cetoacidosis diabética en el diagnóstico de diabetes en niños y adultos jóvenes: una revisión sistemática. *BMJ*. 2011; 343 : 4092. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
38. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, y otros. Clasificación de la diabetes: zonas grises, sonido y humo: Acción LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24 : 511–19. [[PubMed](#)]
39. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Diabetes autoinmune latente en adultos. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 : 4635–44. [[PubMed](#)]

40. Gale EA. Diabetes autoinmune latente en adultos: una guía para los perplejos. *Diabetologia*. 2005; 48 : 2195–99. [[PubMed](#)]
41. Eisenbarth GS. Actualización en diabetes tipo 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 2403–7. [[PubMed](#)]
42. Gianani R, Campbell-Thompson M, Sarkar SA, et al. Histopatología dimorfa de la diabetes de larga duración en la infancia. *Diabetologia*. 2010; 53 : 690–98. [[PubMed](#)]
43. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. El diagnóstico y manejo de la diabetes monogénica en niños y adolescentes. *Diabetes Pediatr*. 2009; 10(supl. 12): 33–42. [[PubMed](#)]
44. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr, et al. Incidencia de la diabetes en jóvenes en los Estados Unidos. *Jama* 2007; 297 : 2716–24. [[PubMed](#)]
45. Wilkin TJ. La hipótesis del acelerador: una revisión de la evidencia de resistencia a la insulina como base para la diabetes tipo I y diabetes tipo II. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 : 716–26. [[PubMed](#)]
46. Soderstrom U, Aman J, Hjern A. Nacer en Suecia aumenta el riesgo de diabetes tipo 1, un estudio de la migración de niños a Suecia como un experimento natural. *Acta Paediatr*. 2012; 101 : 73–77. [[PubMed](#)]
47. Puett RC, Lamichhane AP, Nichols MD, et al. Contexto de vecindad e incidencia de diabetes tipo 1: el estudio de BÚSQUEDA de diabetes en jóvenes. *Lugar de salud*. 2012; 18 : 911-16. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
48. Howson JM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, Todd JA. Análisis genético de la diabetes autoinmune de aparición en adultos. *Diabetes*. 2011; 60 : 2645–53. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
49. In't Veld P. Insulinitis en la diabetes tipo 1 humana: la búsqueda de una lesión difícil de alcanzar. *Islotes* 2011; 3 : 131–38. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
50. Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. La replicación de las células beta en la fisiología normal, en la enfermedad y para la terapia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3 : 758–68. [[PubMed](#)]
51. Gregg BE, Moore PC, Demozay D, et al. La formación de una población de células beta humanas dentro de los islotes pancreáticos se establece temprano en la vida. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 : 3197-206. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
52. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Producción de insulina residual y recambio de células β pancreáticas después de 50 años de diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 2010; 59 : 2846–53. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
53. Bingley PJ. Aplicaciones clínicas de la prueba de anticuerpos contra la diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 : 25–33. [[PubMed](#)]
54. Roep BO, Peakman M. Linfocitos T diabetogénicos en la diabetes tipo 1 humana. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23 : 746–53. [[PubMed](#)]
55. Atkinson MA, Bluestone JA, Eisenbarth GS, et al. ¿Cómo se desarrolla la diabetes tipo 1?: la noción de homicidio o suicidio de células beta revisada. *Diabetes*. 2011; 60 : 1370–79. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
56. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Interferencia de células inmunes en la diabetes tipo 1. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10 : 501–13. [[PubMed](#)]
57. Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Kaddis J, et al. Red para donantes de órganos pancreáticos con diabetes (nPOD): desarrollo de un biobanco de tejidos para la diabetes tipo 1. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28 : 608-17. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
58. Gepts W. Anatomía patológica del páncreas en la diabetes mellitus juvenil. *Diabetes*. 1965; 14 : 619–33. [[PubMed](#)]
59. Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. La histopatología del páncreas en la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de la insulina): una revisión de 25 años de las muertes en pacientes menores de 20 años en el Reino Unido. *Diabetologia*. 1986; 29 : 267–74. [[PubMed](#)]
60. Michels AW, Eisenbarth GS. Intervención inmune en la diabetes tipo 1. *Semin Immunol*. 2011; 23 : 214–19. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
61. Foulis AK, Stewart JA. El páncreas en la diabetes mellitus tipo 1 (insulina dependiente) de inicio reciente: contenido de insulina en los islotes, insulinitis y cambios asociados en el tejido acinar exocrino. *Diabetologia*. 1984; 26 : 456–61. [[PubMed](#)]

62. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Análisis de la inflamación de los islotes en la diabetes tipo 1 humana. *Clin Exp Immunol.* 2009; 155 : 173–81. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
63. Gaglia JL, Guimaraes AR, Harisinghani M, et al. Imágenes no invasivas de la inflamación de los islotes pancreáticos en pacientes con diabetes tipo 1A. *J Clin Invest.* 2011; 121 : 442–45. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
64. Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, Atkinson MA, Kaddis JS. Peso de los órganos del páncreas en individuos con autoanticuerpos asociados a enfermedades con riesgo de diabetes tipo 1. *Jama* 2012; 308 : 2337–39. [[PubMed](#)]
65. Ziegler AG, Nepom GT. Predicción y patogenia en la diabetes tipo 1. *Inmunidad.* 2010; 32 : 468–78. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
66. Ziegler AG, Bonifacio E. Incidencia de autoanticuerpos en los islotes relacionada con la edad en la primavera de pacientes con diabetes tipo 1. *Diabetologia.* 2012; 55 : 1937–43. [[PubMed](#)]
67. Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. La edad de la aparición de autoanticuerpos en los islotes y los niveles medios de insulina, pero no los autoanticuerpos contra GAD o IA-2, predicen la edad de diagnóstico de la diabetes tipo 1: estudio de autoinmunidad con diabetes en los jóvenes. *Cuidado de la diabetes.* 2011; 34 : 1397–99. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
68. Parikka V, Nanto-Salonen K, Saarinen M, et al. La seroconversión temprana y las concentraciones de autoanticuerpos en rápido aumento predicen la manifestación prepuberal de diabetes tipo 1 en niños con riesgo genético. *Diabetologia.* 2012; 55 : 1926–36. [[PubMed](#)]
69. Kent SC, Chen Y, Bregoli L, et al. Las células T expandidas de los ganglios linfáticos pancreáticos de sujetos diabéticos tipo 1 reconocen un epítipo de insulina. *Naturaleza.* 2005; 435 : 224–28. [[PubMed](#)]
70. Oresic M, Simell S, Sysi-Aho M, et al. La desregulación del metabolismo de los lípidos y los aminoácidos precede a la autoinmunidad de los islotes en niños que luego progresan a diabetes tipo 1. *J Exp Med.* 2008; 205 : 2975–84. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
71. Pflueger M, Seppanen-Laakso T, Suortti T, et al. Diferencias asociadas a la autoinmunidad de edad y de los islotes en los metabolitos de aminoácidos y lípidos en niños con riesgo de diabetes tipo 1. *Diabetes.* 2011; 60 : 2740–47. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
72. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genética de la diabetes tipo 1A. *N Engl J Med.* 2009; 360 : 1646–54. [[PubMed](#)]
73. Noble JA, Valdés AM, Varney MD, et al. HLA clase I y susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1: resultados del Diabetes Genetics Consortium tipo 1. *Diabetes.* 2010; 59 : 2972–79. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
74. Erlich H, Valdés AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotipos y genotipos y riesgo de diabetes tipo 1: análisis de las familias del consorcio genético de diabetes tipo 1. *Diabetes.* 2008; 57 : 1084–92. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
75. Polychronakos C, Li Q. Comprender la diabetes tipo 1 a través de la genética: avances y perspectivas. *Nat Rev Genet.* 2011; 12 : 781–92. [[PubMed](#)]
76. Winkler C, Lauber C, Adler K, et al. Un polimorfismo del gen helicasa inducido por interferón (IFIH1) se asocia con diferentes tasas de progresión desde la autoinmunidad a la diabetes tipo 1. *Diabetes.* 2011; 60 : 685–90. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
77. Eisenbarth GS. Diabetes mellitus tipo I Una enfermedad crónica autoinmune. *N Engl J Med.* 1986; 314 : 1360–68. [[PubMed](#)]
78. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Diabetes tipo 1: nuevas perspectivas sobre patogénesis y tratamiento de enfermedades. *Lanceta.* 2001; 358 : 221–29. [[PubMed](#)]
79. Bonifacio E, Ziegler AG. Avances en la predicción e historia natural de la diabetes tipo 1. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39 : 513–25. [[PubMed](#)]
80. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin LE, et al. Tendencias de las respuestas anteriores y posteriores del péptido C a los desafíos de la glucosa oral con la progresión a la diabetes tipo 1 en los participantes del ensayo de prevención de diabetes tipo 1. *Cuidado de la diabetes.* 2010; 33 : 620–25. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

81. Sosenko JM, Skyler JS, Krischer JP, et al. Excursiones de glucosa entre estados de glucemia con progresión a diabetes tipo 1 en el ensayo de prevención de diabetes tipo 1 (DPT-1) Diabetes. 2010; 59 : 2386–89. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
82. Ferrannini E, Mari A, Nofrate V, Sosenko JM, Skyler JS. Progresión a la diabetes en familiares de pacientes diabéticos tipo 1: mecanismos y modo de aparición. Diabetes. 2010; 59 : 679–85. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
83. Greenbaum CJ, Beam CA, Boulware D, et al. Caída en el péptido C durante los primeros 2 años desde el diagnóstico: evidencia de al menos dos fases distintas de los datos de la diabetes tipo 1 compuesta de TrialNet. Diabetes. 2012; 61 : 2066–73. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
84. Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Producción de insulina residual y recambio de células pancreáticas tras 50 años de diabetes: Joslin Medalist Study. Diabetes. 2010; 59 : 2846–53. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
85. Hirsch IB. Revisión clínica: expectativas realistas y uso práctico del monitoreo continuo de glucosa para el endocrinólogo. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 : 2232–38. [[PubMed](#)]
86. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. La función de las células beta y el desarrollo de complicaciones relacionadas con la diabetes en el control de la diabetes y el ensayo de complicaciones. Cuidado de la diabetes. 2003; 26 : 832–36. [[PubMed](#)]
87. Recogida JC. Terapia con bomba de insulina para la diabetes mellitus tipo 1. N Engl J Med. 2012; 366 : 1616–24. [[PubMed](#)]
88. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Efectividad de la terapia con bomba de insulina aumentada con sensor en la diabetes tipo 1. N Engl J Med. 2010; 363: 311-20. [[PubMed](#)]
89. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Efectividad comparativa y seguridad de los métodos de administración de insulina y monitoreo de glucosa para la diabetes mellitus: una revisión sistemática y un metanálisis. Ann Intern Med. 2012; 157 : 336–47. [[PubMed](#)]
90. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Control glucémico en la diabetes tipo 1 durante la monitorización continua de la glucosa en tiempo real en comparación con la autocontrol de la glucosa en sangre: metanálisis de ensayos controlados aleatorios que utilizan datos de pacientes individuales. BMJ. 2011; 343 : 3805. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
91. Grupo de Estudio de Monitoreo Continuo de la Glucosa para la Investigación de la Diabetes Juvenil. Tamborlane WV, Beck RW, et al. Monitorización continua de la glucosa y tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1. N Engl J Med. 2008; 359 : 1464-76. [[PubMed](#)]
92. Grupo de Estudio de Monitoreo Continuo de la Glucosa para la Investigación de la Diabetes Juvenil. La hipoglucemia nocturna prolongada es común durante 12 meses de monitoreo continuo de glucosa en niños y adultos con diabetes tipo 1. Cuidado de la diabetes. 2010; 33 : 1004–8. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
93. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalencia de hipoglucemia nocturna en la diabetes tipo 1 pediátrica: un estudio piloto con monitoreo continuo de glucosa. J pediatr. 2011; 159 : 297–302. [[PubMed](#)]
94. Grupo de estudio STAR 3. Terapia con bomba aumentada por sensor para el estudio de reducción de A1C (STAR 3): resultados de la fase de continuación de 6 meses. Cuidado de la diabetes. 2011; 34 : 2403-5. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
95. Hirsch IB. Suspensión baja en glucosa: ¿lista para el prime time? Diabetes Technol Ther. 2012; 14 : 201-2. [[PubMed](#)]
96. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Páncreas artificial: pasado, presente, futuro. Diabetes. 2011; 60 : 2672–82. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
97. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, et al. Páncreas artificial totalmente integrado en la diabetes tipo 1: el control modular de la glucosa en circuito cerrado mantiene cerca de la normoglucemia. Diabetes. 2012; 61 : 2230–37. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
98. Garg S, Brazg RL, Bailey TS, y col. Reducción de la duración de la hipoglucemia mediante la suspensión automática del suministro de insulina: el estudio clínico ASPIRE. Diabetes Technol Ther. 2012; 14 : 205–9. [[PubMed](#)]

99. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, et al. Prevención de la hipoglucemia nocturna mediante algoritmos de alarma predictiva y suspensión de la bomba de insulina. *Cuidado de la diabetes*. 2010; 33 : 1013–17. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
100. Heller S, Buse J, Fisher M, y col. Insulin degludec, una insulina basal de acción ultralarga, versus insulina glargina en el tratamiento de bolo basal con insulina aspart a la hora de la comida en la diabetes tipo 1 (BEGIN Basal-Bolus Tipo 1): una fase 3, aleatoria, abierta, con tratamiento para el objetivo juicio de no inferioridad. *Lanceta*. 2012; 379 : 1489-97. [[PubMed](#)]
101. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Acciones antidiabéticas del GLP-1 endógeno y exógeno en pacientes diabéticos tipo 1 con y sin función residual de células beta. *Diabetes*. 2011; 60 : 1599–607. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
102. Ryan G, Briscoe TA, Jobe L. Revisión de la pramlintida como terapia complementaria en el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2. *Drug Des Devel Ther*. 2009; 2 : 203-14. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
103. EA oral. Leptina para la diabetes tipo 1: ¿Está en etapa de ser (o no?) *Diabetes Pediatr*. 2012; 13 : 68–73. [[PubMed](#)]
104. Dall TM, Mann SE, Zhang Y, et al. Distinguir los costos económicos asociados con la diabetes tipo 1 y tipo 2. *Popul Health Manag*. 2009; 12 : 103-10. [[PubMed](#)]
105. Tao B, Pietropaolo M, Atkinson M, Schatz D, Taylor D. Estimación del costo de la diabetes tipo 1 en los EE. UU.: Un método de igualación de puntaje de propensión. *Más uno*. 2010; 5 : 11501. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
106. Meléndez-Ramírez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complicaciones de la diabetes tipo 1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39 : 625–40. [[PubMed](#)]
107. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Diabetes tipo 1 y enfermedad coronaria. *Cuidado de la diabetes*. 2006; 29 : 2528–38. [[PubMed](#)]
108. Maser RE, Wolfson SK, Jr, Ellis D, et al. Enfermedades cardiovasculares y calcificación arterial en la diabetes mellitus insulino dependiente: interrelaciones y perfiles de factores de riesgo. *Pittsburgh Epidemiología de las complicaciones de la diabetes Estudio-V. Arterioscler Thromb*. 1991; 11 : 958–65. [[PubMed](#)]
109. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Tratamiento intensivo de la diabetes y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 1. *N Engl J Med*. 2005; 353 : 2643–53. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
110. Eckel RH, Eisenbarth GS. La diabetes autoinmune inflama el corazón. *Sci Transl Med*. 2012; 4 : 138fs18. [[PubMed](#)]
111. Gottumukkala RV, Lv H, Cornivelli L, et al. El infarto de miocardio desencadena la autoinmunidad cardíaca crónica en la diabetes tipo 1. *Sci Transl Med*. 2012; 4 : 138ra80. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
112. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Curso clínico moderno de diabetes mellitus tipo 1 después de 30 años de duración: ensayo de control y complicaciones de la diabetes / epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes y epidemiología de la experiencia de las complicaciones de la diabetes en Pittsburgh (1983-2005) *Arch Intern Med*. 2009; 169 : 1307-16. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
113. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, Gordin D, Saraheimo M, Groop PH. La variabilidad de la A1C predice eventos cardiovasculares incidentes, microalbuminuria y nefropatía diabética manifiesta en pacientes con diabetes tipo 1. *Diabetes*. 2009; 58 : 2649-55. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
114. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Resultados renales a largo plazo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria: un análisis de la cohorte Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Arch Intern Med*. 2011; 171 : 412-20. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
115. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. La presencia y la gravedad de la enfermedad renal crónica predice la mortalidad por todas las causas en la diabetes tipo 1. *Diabetes*. 2009; 58 : 1651–58. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
116. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, et al. Exploración de asociación de genoma completo para genes de susceptibilidad a nefropatía diabética en diabetes tipo 1. *Diabetes*. 2009; 58 : 1403-10. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
117. Mollsten A, Svensson M, Waernbaum I, et al. El riesgo acumulativo, la edad de inicio y las diferencias específicas por sexo para el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal en pacientes jóvenes con diabetes

- tipo 1: un estudio de cohorte de población a nivel nacional. *Diabetes*. 2010; 59 : 1803–8. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
118. Pop-Busui R, PA bajo, Waberski BH, et al. Efectos del tratamiento intensivo previo con insulina en la función cardíaca del sistema nervioso autónomo en la diabetes mellitus tipo 1: estudio de control y complicaciones de la diabetes / epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (DCCT / EDIC) *Circulation*. 2009; 119 : 2886–93. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
119. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Los triglicéridos elevados se correlacionan con la progresión de la neuropatía diabética. *Diabetes*. 2009; 58 : 1634-40. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
120. NH blanco, Sun W, Cleary PA, et al. Efecto prolongado de la terapia intensiva sobre el riesgo de complicaciones de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 1: 10 años después del ensayo de control y complicaciones de la diabetes. *Arco Oftalmol*. 2008; 126 : 1707-15. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
121. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Efecto del canesartán en la prevención (DIRECT-Prevent 1) y la progresión (DIRECT-Protect 1) de la retinopatía en la diabetes tipo 1: ensayos aleatorizados, controlados con placebo. *Lanceta*. 2008; 372 : 1394–402. [[PubMed](#)]
122. Gale EA. Morir de diabetes. *Lanceta*. 2006; 368 : 1626-28. [[PubMed](#)]
123. Beran D, Yudkin JS, de Courten M. Acceso a la atención de pacientes con diabetes que requieren insulina en los países en desarrollo: estudios de casos de Mozambique y Zambia. *Cuidado de la diabetes*. 2005; 28 : 2136–40. [[PubMed](#)]
124. Beran D, Basey M, Wirtz V, Kaplan W, Atkinson M, Yudkin JS. En el camino al centenario de la insulina. *Lanceta*. 2012; 380 : 1648. [[PubMed](#)]
125. Bach JF, Chatenoud L. Una visión histórica de treinta años de inmunoterapia en la diabetes autoinmune. *Semin Immunol*. 2011; 23 : 174–81. [[PubMed](#)]
126. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Diabetes tipo 1: etiología, inmunología y estrategias terapéuticas. *Physiol Rev*. 2011; 91 : 79-118. [[PubMed](#)]
127. Atkinson MA. Evaluando la eficacia preclínica. *Sci Transl Med*. 2011; 3 : 96cm22. [[PubMed](#)]
128. Knip M, Virtanen SM, Seppä K, et al. Grupo de estudio finlandés TRIGR. Intervención dietética en la infancia y signos posteriores de autoinmunidad de células beta. *N Engl J Med*. 2010; 363 : 1900–8. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
129. Vaarala O, Ilonen J, Ruohtula T, et al. La eliminación de la insulina bovina de la fórmula de leche de vaca y el inicio temprano de la autoinmunidad de las células beta en el estudio piloto FINDIA. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166 : 608-14. [[PubMed](#)]
130. Skyler JS, Diabetes tipo 1 Grupo de estudio de TrialNet, actualización sobre los esfuerzos mundiales para prevenir la diabetes tipo 1. *Ann NY Acad Sci*. 2008; 1150 : 190–96. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
131. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Efectos de la insulina oral en familiares de pacientes con diabetes tipo 1: el Estudio de prevención de la diabetes: tipo 1. *Atención diabética*. 2005; 28 : 1068–76. [[PubMed](#)]
132. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. Ensayo europeo de intervención de la diabetes con nicotinamida (ENDIT): un ensayo aleatorio controlado de intervención antes de la aparición de la diabetes tipo 1. *Lanceta*. 2004; 363 : 925-31. [[PubMed](#)]
133. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Insulina nasal para prevenir la diabetes tipo 1 en niños con genotipos HLA y autoanticuerpos que confieren un mayor riesgo de enfermedad: un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado. *Lanceta*. 2008; 372 : 1746-55. [[PubMed](#)]
134. Greenbaum C, Atkinson MA. La persistencia es la hermana gemela de la excelencia: una lección importante para los intentos de prevenir y revertir la diabetes tipo 1. *Diabetes*. 2011; 60 : 693–94. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
135. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler AG, Jiménez R. El efecto del ligando PBI alterado NBI-6024 sobre la función residual de las células beta y las necesidades de insulina en la diabetes tipo 1 de nueva aparición. *Cuidado de la diabetes*. 2009; 32 : 2036–40. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
136. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Rituximab, agotamiento de linfocitos B y preservación de la función de las células beta. *N Engl J Med*. 2009; 361 : 2143–52. [[PubMed](#)]

137. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab para el tratamiento de la diabetes tipo 1 (estudio Protege): resultados a 1 año de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo. *Lanceta*. 2011; 378 : 487-97. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
138. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Modulación de la coestimulación con abatacept en pacientes con diabetes tipo 1 de inicio reciente: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lanceta*. 2011; 378 : 412-19. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
139. Bach JF. Anticuerpos anti-CD3 para la diabetes tipo 1: más allá de lo esperado. *Lanceta*. 2011; 378 : 459-60. [[PubMed](#)]
140. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. Terapia de antígeno GAD65 en diabetes mellitus tipo 1 recientemente diagnosticada. *N Engl J Med*. 2012; 366 : 433-42. [[PubMed](#)]
141. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, et al. Terapia basada en antígenos con la vacuna de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) en pacientes con diabetes tipo 1 de inicio reciente: un ensayo aleatorizado doble ciego. *Lanceta*. 2011; 378 : 319-27. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
142. Buzzetti R, Cernea S, Petrone A, et al. Respuesta de péptido C y genotipos HLA en sujetos con diabetes tipo 1 de inicio reciente después de la inmunoterapia con DiaPep277: un estudio exploratorio. *Diabetes*. 2011; 60 : 3067-72. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
143. Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et al. Efecto del péptido de la proteína de choque térmico DiaPep277 sobre la función de las células beta en pacientes pediátricos y adultos con diabetes mellitus de aparición reciente 1: dos ensayos prospectivos, aleatorios, doble ciego en fase II. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23 : 276-85. [[PubMed](#)]
144. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Trasplante autólogo no mieloablativo de células madre hematopoyéticas en diabetes mellitus tipo 1 recién diagnosticada. *Jama* 2007; 297 : 1568-76. [[PubMed](#)]
145. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. Los niveles de péptido C y la independencia de la insulina después del trasplante autólogo no mieloablativo de células madre hematopoyéticas en la diabetes mellitus tipo 1 recién diagnosticada. *Jama* 2009; 301 : 1573-79. [[PubMed](#)]
146. Herold KC, Bluestone JA. Inmunoterapia para la diabetes tipo 1: ¿el vaso está medio vacío o medio lleno? *Sci Transl Med*. 2011; 3 : 95fs1. [[PubMed](#)]
147. Pozzilli P. Diabetes mellitus tipo 1 en 2011: la heterogeneidad de la DMT1 plantea preguntas para la terapia. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8 : 78-80. [[PubMed](#)]
148. Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Antagonismo de la interleucina 1 en la diabetes tipo 1 de inicio reciente: dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. *Lanceta*. 2013; 381 : 1905-15. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
149. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Trasplante de islotes en siete pacientes con diabetes mellitus tipo 1 utilizando un régimen inmunosupresor sin glucocorticoides. *N Engl J Med*. 2000; 343 : 230-38. [[PubMed](#)]
150. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, y otros. Cinco años de seguimiento tras el trasplante clínico de islotes. *Diabetes*. 2005; 54 : 2060-69. [[PubMed](#)]
151. Gibly RF, Graham JG, Luo X, Lowe WL, Jr, Hering BJ, Shea LD. Avances en el trasplante de islotes: del injerto a la respuesta inmune. *Diabetologia*. 2011; 54 : 2494-505. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
152. Staeva TP, Chatenoud L, Insel R, Atkinson MA. Lecciones recientes aprendidas de la prevención y ensayos de inmunoterapia para la diabetes tipo 1 de inicio reciente. *Diabetes*. 2013; 62 : 9-17. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
153. Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E, et al. La recurrencia de la diabetes tipo 1 después del trasplante simultáneo de páncreas y riñón, a pesar de la inmunosupresión, se asocia con autoanticuerpos y células T CD4 autorreactivas patógenas. *Diabetes*. 2010; 59 : 947-57. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
154. Winkler C, Krumsiek J, Lempainen J, et al. Una estrategia para combinar genes de susceptibilidad genética menor para mejorar la predicción de la enfermedad en la diabetes tipo 1. *Genes Immun*. 2012; 13 : 549-55. [[PubMed](#)]
155. Sosenko JM, Skyler JS, Mahon J, et al. La aplicación de la puntuación de riesgo tipo 1 de la prueba de prevención de la diabetes para identificar un estado preclínico de la diabetes tipo 1. *Cuidado de la diabetes*. 2012; 35 : 1552-55. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

156. Atkinson MA. Es hora de considerar cambiar las reglas: la razón para repensar los grupos de control en los ensayos clínicos dirigidos a revertir la diabetes tipo 1. Diabetes. 2011; 60 : 361–63. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]