

6 2e1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

"CUAUTITLAN"

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN HUMANOS, RELACIONADO CON LA PREDISPOSICION PARA DESARROLLAR Diabetes Mellitus Insulinodependiente E IMPLICACIONES INMUNOLOGICAS EN DICHA RELACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CORA CASTILLO JIMENEZ

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. IDALIA AVILA MIYAZAWA

PALLA DE AVILA
CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. MEX.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Página
1. INTRODUCCION.....	1
2. OBJETIVOS.....	4
2.1 Objetivo General.....	4
2.2 Objetivos Específicos.....	4
3. GENERALIDADES.....	5
3.1 Páncreas.....	5
3.2 Diferentes hormonas que intervienen en la Diabetes Mellitus.....	6
3.2.1 Glucagon.....	6
3.2.2 Somatostatina.....	7
3.2.3 Hormona Digestiva.....	7
3.3 Insulina.....	8
3.3.1 Mecanismo de Secreción.....	10
3.3.2 Activación de la Adenilato Ciclasa.....	11
3.3.3 Efectos mediados por el Calcio.....	12
3.3.4 Mecanismo de Acción.....	12
3.3.5 Funciones.....	13
3.3.6 Antagonistas.....	13
3.4 Hormonas Hiperglucemiantes.....	14
3.5 Vías Metabólicas de la Glucosa.....	14
3.5.1 Transformación en Glucógeno.....	15
3.5.2 Oxidación.....	15
3.5.3 Anoxia.....	16
3.5.4 Metabolismo de las Grasas.....	16
3.5.5 Vía de la cetoacidosis.....	16
3.5.6 Relación de la Insulina con las Proteínas.....	17
3.6 Etiología de la Diabetes Mellitus tipo I.....	17
4. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE.....	19
4.1 El Sistema Inmune.....	19
4.1.1 Las células del Sistema Inmune.....	19
4.2 MHC.....	20
4.2.1 Definición.....	20
4.2.2 Distribución en tejidos.....	23
4.2.3 Reconocimiento de células propias y extrañas.....	23
4.2.4 Estructura.....	24
a) Estructura general de las moléculas de clase I.....	24
b) Estructura general de las moléculas de clase II.....	26
4.3 Funciones del MHC.....	29
4.4 Defectos de la función del MHC.....	31

	Página	
4.5	Cálculo del Riesgo Relativo.....	33
4.6	HLA y Diabetes Mellitus tipo I.....	35
5. INMUNOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS		
	TIPO I.....	37
5.1	Tolerancia Inmunológica.....	37
5.2	Factores que favorecen la autoinmunidad.....	37
5.3	Diabetes Mellitus Tipo I como una enfermedad autoinmune.....	39
5.4	Teoría Viral en la Diabetes Mellitus Insulinodependiente.....	42
5.5	Anormalidades Inmunológicas en los pacientes con IDDM.....	44
5.5.1	Anormalidades en la inmunidad Humoral.....	44
5.5.2	Duración de los anticuerpos.....	46
5.5.3	Anormalidades Inmunes mediadas por células.....	48
5.6	Anormalidades Inmunes tanto humoral como celular en recién nacidos de madres diabéticas.....	50
5.7	Observaciones Clínicas.....	51
5.8	Anticuerpos contra la molécula de insulina en pacientes diabéticos controlados.....	51
5.8.1	Factores genéticos.....	51
5.8.2	Pureza de la insulina.....	52
5.8.3	Especies de las que se obtiene Insulina.....	52
5.8.4	Modo de administración.....	52
5.9	Complicaciones clínicas causadas por la utilización de insulina.....	52
5.9.1	Lipoatrofia.....	52
5.9.2	Microangiopatía.....	53
6. COMPLICACIONES Y SEGUNDAS ENFERMEDADES.....		54
6.1	Coma cetoacidótico.....	54
6.2	Coma hiperosmolar no acidótico.....	54
6.3	Lactoacidosis.....	55
6.4	Situaciones de Stress.....	56
6.4.1	Sobrecargas psíquicas y corporales.....	56
6.4.2	Infecciones.....	57
6.4.3	Anestesia y Operaciones.....	57
6.5	Enfermedades Vasculares.....	58
6.5.1	Patogenia y curso de la microangiopatía.....	58
6.5.2	Retinopatía y Glomerulosclerosis.....	59
6.5.3	Polineuropatía Diabética.....	60
6.5.4	Gangrena Diabética.....	60
6.6	Otras enfermedades y complicaciones en la Diabetes Mellitus.....	60

	Página
6.6.1 Enfermedades oculares.....	61
6.6.2 Dermatopatías.....	61
7. CONCLUSIONES.....	63
8. REFERENCIAS.....	64

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es una enfermedad en la que se conjuntan varios padecimientos, que resultan de la deficiente producción de insulina, esta hormona se produce en las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas (Levine. R., 1989).

La falta de insulina impide el correcto aprovechamiento de la glucosa por cierto tipo de células en el organismo en la diabetes no tratada, ésta en concentración fisiológica no puede penetrar a tres tipos de células principalmente: adipocitos, miocitos y células del tejido conjuntivo. La glucosa se encuentra en muchos de los alimentos que se consumen diariamente y es utilizada para proporcionar energía en las diferentes acciones y funciones del organismo. La insulina permite que la glucosa se integre a estas células y ellas a su vez puedan convertir esta sustancia en energía (Luft. R., 1989).

La mayor parte de las células del cerebro y del Sistema Nervioso Central incorporan glucosa sin necesidad de insulina y lo mismo hacen las células renales, eritrocitos, hepatocitos y células de la mucosa digestiva (Klusok H. H. y Bawn R. M., 1985).

Hay varios tipos de Diabetes Mellitus, las que destacan por su mayor frecuencia son: Diabetes Mellitus Insulinodependiente (IDDM) y Diabetes Mellitus no dependiente de insulina (NIDDM).

La IDDM actualmente conocida como tipo I (antiguamente Diabetes Juvenil), se presenta principalmente en personas menores de 20 años de edad, se caracteriza por una nula producción pancreática de insulina. Esta deficiencia total de insulina es consecuencia de la destrucción de las células β del páncreas, se hace necesaria entonces su reposición diaria por medio de inyecciones, con esto se evitan complicaciones que ponen en peligro la vida, ya que esta depende de la aplicación diaria de insulina, razón por la que se le denomina "Insulinodependiente".

La IDDM no sólo se presenta en jóvenes, también puede presentarse en personas adultas, es por lo que ya no se le da el nombre anterior (Olson. C., 1986).

La NIDDM o tipo II se presenta sobre todo en personas mayores de 40 años de edad, aunque también puede presentarse en niños y personas jóvenes. La diabetes tipo II se caracteriza por una deficiencia parcial de la producción o acción de insulina. Este tipo de diabetes se maneja con dieta y con medicación hipoglucemiante oral. En ciertas ocasiones un paciente con NIDDM puede requerir insulina para su tratamiento (transitoria o permanentemente). El

defecto del diabético tipo II puede radicar en los sitios en donde actúa la insulina (receptores), o bien, puede existir un defecto en la estructura de la insulina; estas dos condiciones son de carácter hereditario (Ward et. al., 1987).

La destrucción de las células β en el diabético tipo I obedece a la participación de varios factores o condiciones, como una predisposición heredada para que ciertos virus infecten a las células β o una respuesta particular del organismo, también de naturaleza hereditaria, en la que se producen anticuerpos que no sólo destruyen al virus, sino también a las propias células β del páncreas, este fenómeno en el que se destruyen las propias células del organismo se denomina autoinmunidad (Olson. C., 1986).

En esta revisión bibliográfica se han investigado los factores genéticos e inmunológicos que determinan la susceptibilidad para desarrollar Diabetes Mellitus tipo I (Insulinodependiente). Se sabe actualmente que esta enfermedad es de tipo hereditario, ya que el riesgo de padecerla está relacionado con la presencia de cierto tipo de genes que se encuentran en la región denominada "Complejo Principal de Histocompatibilidad" (MHC), en el humano se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y es conocido por las siglas HLA (significa: Antígeno Linfocítico Humano). Estos genes determinan la expresión de glucoproteínas o antígenos de histocompatibilidad, sobre la superficie de las membranas celulares en todos los órganos y tejidos del ser humano (Rotter J. y Jared D. 1987).

Se han definido cuatro loci HLA: HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D, además de un HLA-DR, un gen relacionado con HLA-D (D "related"). Los antígenos denominados de clase I se determinan serológicamente y comprenden a los antígenos de la serie A, B y C, los antígenos de la serie D que se determinan mediante la reacción mixta linfocitaria y los DR (definidos serológicamente), son catalogados como antígenos de clase II (Manos et. al., 1985).

Los antígenos de clase I se caracterizan por estar presentes en células epiteliales y en general sobre cualquier tipo de célula nucleada, en cambio los antígenos de clase II se caracterizan por encontrarse normalmente sobre células del Sistema Inmune (linfocitos B o T, macrófagos etc.) (Festenstein H. y Démant P., 1981).

La Diabetes tipo I tiene varias asociaciones con antígenos HLA muy específicos, tales como: HLA-B8, HLA-BW15, HLA-DR3 y HLA-DR4 entre los más importantes, mientras que los antígenos HLA-A3, B7, Dw2 y DRw2 parecen presentar factores de protección o resistencia contra este tipo de diabetes (Maclaren et. al., 1986).

Por otro lado, se cree que algunos de los genes del complejo HLA están en desequilibrio de enlace con un gen específico diabetogénico, pero se ignora cómo y por qué un virus puede seleccionar y dañar los islotes. Se sabe sin embargo, que el daño involucra una respuesta inmunitaria contra los islotes, ya que de 50-80% de los pacientes con IDDM, tienen anticuerpos anti-islotes (Riley et. al., 1986).

Otra hipótesis posible, es que el virus entre en todos los pacientes sin tener en cuenta el tipo de HLA, pero la destrucción irreversible de los islotes ocurre sólo en los individuos portadores del gen diabetogénico, también se considera que haya la posibilidad de unión específica del virus a la membrana celular (vía los antígenos HLA), resultando en la formación de un neoantígeno que inicia el daño autoinmunitario (Shibata et. al., 1989).

También se tienen pruebas que sugieren la posibilidad de que los receptores para insulina puedan ser hiperreactivos en pacientes con diabetes y que el gen de estos receptores está estrechamente relacionado a HLA-D. Esta idea está de acuerdo con las hipótesis propuestas por Svejgaard (1976) de que las estructuras del MHC en las membranas celulares pueden interferir en el correcto funcionamiento de los receptores para hormonas, creando así una predisposición a algunas enfermedades (Festenstein H. y Démant. P., 1981).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- 2.1.1 Mediante integración bibliográfica desarrollar el tema: Diabetes Mellitus Insulino-dependiente.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Aportar los avances más recientes en la investigación de esta enfermedad; en el campo de la genética e inmunología.
- 2.2.2 Integrar los conocimientos que se tienen sobre el Complejo Principal de Histocompatibilidad y el desarrollo de diabetes mellitus tipo I, como una enfermedad autoinmune.
- 2.2.3 Investigar la importancia del sistema inmune en la patogenia de la IDDM.

GENERALIDADES

3. GENERALIDADES

3.1 Páncreas.

Este órgano es una glándula triangular de 7.5 a 10 cm. de longitud, que se encuentra por detrás del estómago. Los dos principales tipos de tejidos que la integran, desempeñan diferentes funciones:

- a) Los acinos secretan jugo pancreático hacia el duodeno, para que ocurra la digestión, esta es la función exocrina del páncreas.
- b) Los islotes de Langerhans que están compuestos por tres tipos diferentes de células:
 - 1) las células alfa (α), secretoras de glucagon,
 - 2) las células beta (β), secretoras de insulina y
 - 3) las células delta (δ), como unidades secretoras de somatostatina, al conjunto de estos tres tipos de células se le conoce como porción endocrina (Klusek H. H. y Bewn R. M., 1985; Ganong W. F., 1984).

En las figuras 1 y 2 se muestran esquemas del páncreas, en los que se observan, tanto características macroscópicas como microscópicas, respectivamente.

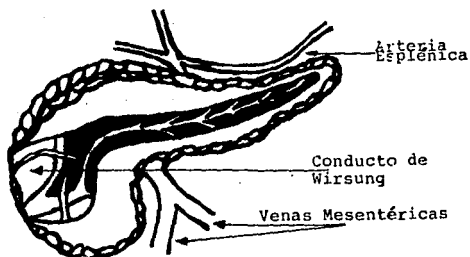


Figura No. 1 Vista macroscópica del páncreas (Klusek H. H. y Bewn R. M., 1985).

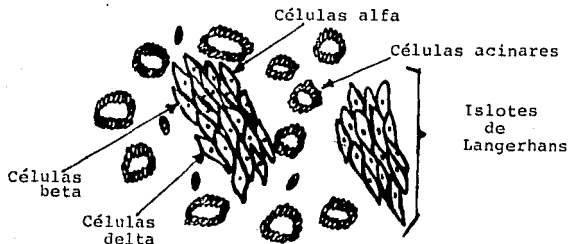


Figura No. 2 Vista microscópica de las células que constituyen el páncreas: células acinares, e islotes de Langerhans los cuales están compuestos por tres tipos de células (α , β , y δ) indistinguibles unas de las otras por simple morfología (Ganong W. F., 1984).

3.2 Diferentes hormonas que intervienen en la Diabetes Mellitus.

En 1921, 51 años después que Langerhans, en Alemania descubriera los islotes que llevan su nombre, Banting y Best descubrieron la secreción de las células β de tales islotes y llamaron insulina a esta sustancia (Luft R., 1989).

Algunos años después se descubrió que las células α de los islotes secretaban glucagon. En 1973, se descubrió que las células δ de los islotes dan origen a otra hormona, la somatostatina, y cada vez hay más pruebas de que un cuarto tipo celular puede secretar una sustancia llamada polipéptido pancreático (PP), cuya función se desconoce (Olson C., 1988; Ganong W. F., 1984).

3.2.1 Glucagon.

Este compuesto es un polipéptido de 29 aminoácidos, es secretado principalmente por las células α de los islotes, pero también por células similares en las paredes del estómago y duodeno, a diferencia de la insulina tiene un efecto hiperglucemiante (Tepperman J., 1975).

Los aminoácidos y hormonas digestivas pueden estimular a las células α para producir mayor cantidad de glucagon, la hipoglucemia también estimula la producción de esta hormona, mientras que la hiperglucemia la inhibe (Olson C., 1986).

El glucagon desdobra el glucógeno hepático y contrarresta la hipoglucemia; cuando el glucógeno hepático se agota, el glucagon estimula la gluconeogénesis y cetogé-

nesis en el hígado.

Desde 1969 se sabe que las Diabetes Mellitus tipo I y II se acompañan de excesivas concentraciones de glucagon en relación con las de glucosa, ya que las altas concentraciones de esta hormona, no desaparecen por efecto de grandes concentraciones de glucosa (Tiltbach et. al., 1987).

3.2.2 Somatostatina.

Esta sustancia no sólo inhibe la síntesis de glucagon, sino también la de la hormona del crecimiento, insulina, tirotrópina y algunas hormonas digestivas (Olson C., 1986).

En un principio la somatostatina se aisló del hipotálamo pero ahora se sabe que también existe en la corteza cerebral, neuronas simpáticas, tiroides, estómago, intestino delgado y en los islotes de Langerhans.

Actualmente se piensa que la somatostatina actúa como neurohormona y regula ciertas secreciones hormonales de la hipófisis, además de desempeñar otras funciones en otros tejidos (Tiltbach et. al., 1987).

Pruebas experimentales sugieren que esta hormona es capaz de reducir la hiperglucemia de ayuno y la posprandial para ayudar a prevenir la presentación de cetoacidosis, y quizá mejorar el control de la diabetes en enfermos tipo I. Como la vida media de la somatostatina es de 30 min., para obtener un efecto continuo se debe administrar por goteo intravenoso. Como consecuencia de ello, se está investigando la posibilidad de sintetizar análogos de la somatostatina con efecto más prolongado y de acción limitada (Olson. C., 1988).

Parece que la mejoría de la diabetes debe producirse por la capacidad de la somatostatina para inhibir la secreción de glucagon y de la hormona del crecimiento.

En un informe reciente, el Dr. John E. Gerrich afirmó que había sintetizado un prometedor análogo de la somatostatina, capaz de disminuir las concentraciones de hormona del crecimiento y glucagon en un 60% sin afectar las de insulina. Tampoco afecta la absorción de carbohidratos y su efecto en ratas se mantiene hasta 4 horas cuando se administra por vía subcutánea.

Con el tiempo se podrá contar con un derivado de este tipo para usarse en el tratamiento de la diabetes (Berthoud H. R., 1984).

3.2.3 Hormona Digestiva.

Una tercera hormona que interviene en el control de la diabetes, es el polipéptido gástrico inhibidor, hormona principalmente digestiva, que inhibe la secreción gástrica estimulada por gastrina, y estimula la respuesta insulínica a la glucosa en no diabéticos, (ver figura 3).

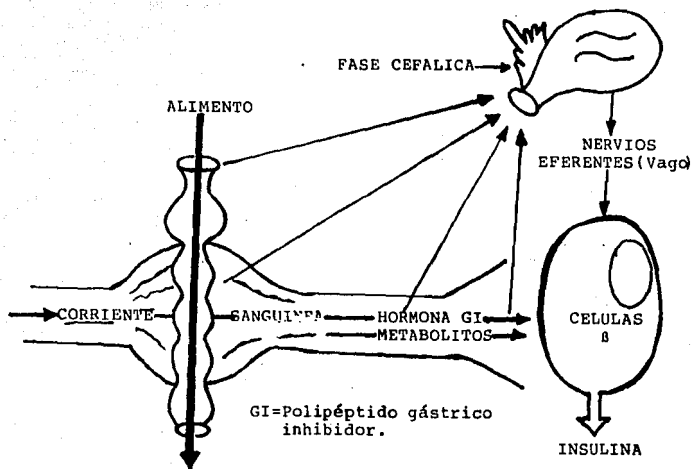


Figura No. 3 Representación esquemática de la relación entre: tracto gastrointestinal, sistema nervioso y células β pancreáticas. Se generan 3 clases de estímulos: neural, hormonal, y estímulos determinados por metabolitos, todos ellos implicados en el grado de liberación de insulina (Berthoud H. R., 1984).

Sin embargo, según investigaciones recientes, en diabéticos estimula la liberación de glucagon y causa un exceso de éste, empeorando el padecimiento (Berthoud H. R., 1984; Olson C., 1986).

3.3 Insulina.

En 1960, el Dr. Sander, en Inglaterra analiza la insulina y observa que está constituida por dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas por puentes disulfuro (S-S).

La cadena A posee 21 aminoácidos y la B tiene 30 (ver figura 4a).

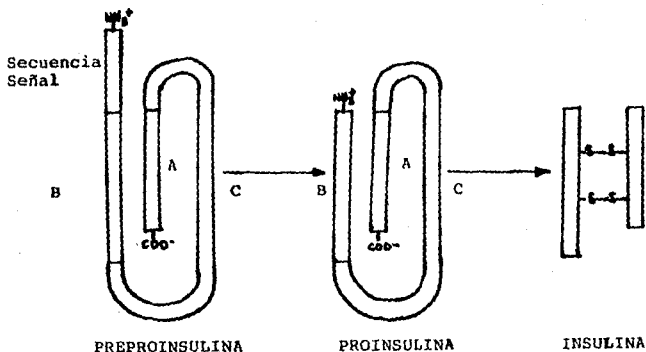


Figura No. 4b Conversión enzimática de la preproinsulina en proinsulina y después en insulina (Stryer et. al., 1985).

El estudio de su insulina mostró una alteración estructural, que contenía leucina en vez de fenilalanina en la posición 24 o 25 de la cadena B. Estas posiciones son zonas de unión activa con el receptor. El individuo también secreta insulina normal, pero era evidente que la anormal la antagonizaba (Orci L., 1986).

3.3.1 Mecanismo de Secreción.

La glucosa es el principal regulador fisiológico de la secreción de insulina, pero los aminoácidos también pueden desempeñar este papel, así como el glucagón y otras hormonas.

Se conocen dos señales para la liberación de insulina, estas son, el AMPc y el Ca⁺, ambas actúan en coordinación para estimular su liberación. Por otro lado, el glucagón u hormonas relacionadas, son potentes activadores de la adenilato ciclasa en los islotes pancreáticos. Las catecolaminas son capaces también de elevar los niveles de AMPc a través de β -adrenoreceptores, (ver figura 5) (Fain J. N., 1984).

Las catecolaminas, otras hormonas y diversas sustancias actúan a través de receptores sobre la superficie externa de la membrana de sus células blanco para aumentar el AMPc intracelular el cual interviene como mediador en los efectos fisiológicos de las células. El AMPc, es el

adenosin-3',5'-monofosfato cíclico, se forma del ATP por acción de la enzima adenilato ciclasa. El AMPc activa proteínquinas en las células y éstas a su vez, catalizan la fosforilación de proteínas, generalmente cambiando su conformación y, en el caso de las enzimas, aumenta o disminuye su actividad, produciéndose así cambios en el metabolismo (Harper H. A., 1988).

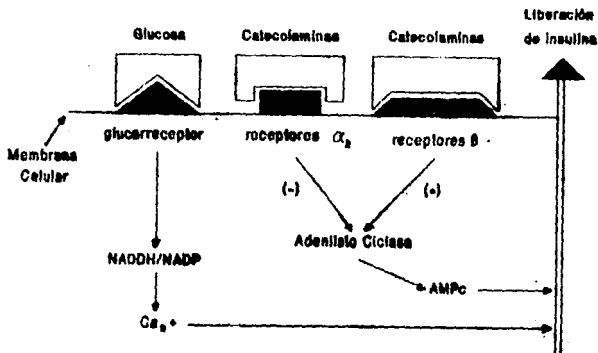


Figura No. 5 Regulación de la liberación de insulina por estimulación de glucosa y catecolaminas en islotes pancreáticos (Fain J. N., 1984).

3.3.2 Activación de la Adenilato Ciclasa.

Son tres los componentes involucrados en el mecanismo por el cual un ligando fuera de la célula produce aumento de AMPc dentro de ésta. El receptor se encuentra en la superficie exterior de la membrana celular y puede extenderse a través de ella, la enzima adenilato ciclasa y la proteína nucleótido reguladora (N), la cual se une al receptor están localizadas en la superficie interna de la membrana (Buck et. al., 1987).

Cuando el ligando apropiado se une al receptor, N toma guanosintrifosfato (GDP) el análogo guanina del ATP, y el complejo N-GTP activa a la adenilato ciclasa. Este complejo también disminuye la afinidad del receptor, facilitando la liberación del ligando.

Hay pruebas de que en el estado de reposo, el guanosindifosfato (GDP) es el que se une a N, en vez de GTP, y el complejo N-GDP es mucho menos potente para activar la adenilato ciclasa (Hutton J. C., 1989).

3.3.3 Efectos mediados por el Calcio.

Diversas hormonas y neurotransmisores se unen a receptores específicos en la membrana de las células y así es como pueden producir respuestas también muy específicas, pero no aumentan el AMPc en las células blanco. Muchos de estos actúan cambiando la concentración intracelular de calcio (Davidson et. al., 1987).

Los efectos intracelulares del calcio son mediados por una proteína ampliamente distribuida, que se une al calcio, denominada calmodulina, el complejo calmodulina-calcio se une luego a diversas enzimas, activándolas (Fain J. N., 1984; Hutton J. C., 1988).

La insulina se acopla a un receptor específico situado sobre las células y más en aquellas que necesitan de esta hormona para incorporar glucosa. En los diabéticos tipo I hay ausencia total o un suministro reducido de insulina; así como un número excesivo de receptores celulares específicos. Por el contrario, en diabéticos tipo II, sobre todo obesos, el número de receptores insulínicos está disminuido.

Los adultos delgados con altas concentraciones de insulina y un número normal de receptores, padecen un raro tipo de diabetes, y es que en teoría, tales receptores son "inactivados" por autoanticuerpos. Cuando éstos desaparecen, ya sea por sí solos o mediante tratamiento inmunosupresor, se normalizan la insulina y la glucosa y los receptores recobran su actividad normal (Devlin J. C., 1987).

En un estudio hecho a niños con IDDM, los cuales tenían poco tiempo de presentar la enfermedad, se buscaron autoanticuerpos contra el receptor de insulina y se llegó a la conclusión de que en este tipo de diabetes no intervienen autoanticuerpos contra el receptor insulínico (Ludwing S. M. y Dean J., 1986).

3.3.4 Mecanismo de Acción.

Una nueva hipótesis sugiere que la insulina activa el transporte de glucosa, al elevar la traslocación de acarreadores de hexosas hacia membrana intracelular desde membrana plasmática.

La insulina se enlaza a su receptor y este complejo puede ser el transportador de hexosas reacomodado en el plano de la membrana. El problema con la reacomodo de transportadores es la necesidad de un segundo mensajero que migre hacia el interior y que las partes que tienen actividad transportadora de hexosas se fundan con membrana plasmática (Buck C. A. y Horwitz A. F., 1987).

La secreción de insulina, por las células β es el resultado de la concentración relativa de la glucosa sanguínea. Como se dijo anteriormente, la hormona se produce primero como molécula de proinsulina; formada por la cadena A de 21 aminoácidos y la B de 30, unidas por el péptido

C de 35 (Given et. al., 1985).

La conversión proteolítica de la proinsulina con el fin de desdoblamiento, como se observa en la figura 4a, produce concentraciones equimolares de péptido C e insulina que se almacenan en el interior de las células β y se liberan juntas mediante exocitosis. Durante el desdoblamiento, se liberan 3 moléculas de arginina y 1 de lisina, por lo que el péptido C queda con 31 aminoácidos. El desdoblamiento ocurre en la posición señalada por las flechas en la figura 4a (Davidson et. al., 1987). Toda acción de la insulina sobre diferentes células, es de carácter anabólico, se considera que es la hormona para el almacenamiento de energía (Hutton J. C., 1988).

3.3.5 Funciones.

- a) Por medio de sus receptores unidos a la membrana de las células musculares, grasas y del tejido conjuntivo, permite "trasladar" la glucosa al interior de las mismas.
- b) Actúa en el hígado con dos propósitos:
 - 1) favorecer la captación de glucosa en este órgano, e inhibir la gluconeogénesis hepática.
 - 2) se encarga de inhibir la liberación de glucógeno en el hígado.
- c) Suprime la síntesis de ácidos grasos por el hígado, y estimula el depósito de grasas en los adipocitos.
- d) Bloquea la salida de aminoácidos de las células musculares (Macarulla et. al., 1985).

Además de insulina, glucagon y somatostatina, muchas hormonas intervienen en forma importante en la diabetes, a través de su participación en el metabolismo de los carbohidratos. Algunas son de importante valor en la terapia de diabetes, y conociendo sus efectos se pueden entender las modificaciones de la secreción hormonal que trastorna el estado diabético (Fain J. N., 1984).

3.3.6 Antagonistas.

- a) Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), cuando se unen a receptores α inhiben la liberación de insulina en las células β de los islotes de Langerhans.
- b) La hormona del crecimiento (GH), bloquea la eficiencia de la insulina en la superficie celular, mediante un antagonismo directo.
- c) La progesterona, se opone al efecto de la insulina en la superficie celular (se debe tener en cuenta

este dato en mujeres diabéticas que toman anticonceptivos orales).

- d) Otros inhibidores de la secreción de insulina, son la somatostatina y prostaglandinas (Bhagavan N. V., 1984).

3.4 Hormonas hiperglucemiantes.

- a) Glucocorticoides, los cuales actúan movilizándolo aminoácidos que son desaminados en el hígado elevando el glucógeno hepático y la glucemia (ejemplo clásico: Síndrome de Cushing con diabetes).
- b) Hormonas tiroideas, las cuales elevan glucógeno hepático y pueden aumentar la velocidad de absorción intestinal de glucosa.
- c) Glucagon, el cual ya se analizó.
- d) Catecolaminas, pueden aumentar la glucemia por varios mecanismos tales como:
- 1) estimulando la secreción endógena de glucagon que a su vez eleva la concentración de glucosa.
 - 2) estimulando la glucogenólisis.
 - 3) estimulando la producción hepática de cetonas y
 - 4) utilizando su actividad lipolítica (Olson C., 1986).

3.5 Vías metabólicas de la glucosa.

En las personas normales, no diabéticas, las concentraciones de glucosa sanguínea rara vez son mayores de 140 mg/100 ml después de las comidas, ni descienden a menos de 70 mg/100 ml entre las comidas o durante ayuno nocturno. La capacidad del organismo para conservar tales concentraciones de glucosa se debe a la acción de las hormonas y enzimas sobre los nutrientes para su utilización o almacenamiento. Después, el organismo emplea estas sustancias almacenadas, para producir energía en los momentos de ayuno relativo.

A falta de insulina, cierta cantidad de glucosa (10%) entra en la célula cuando la concentración es elevada, pero si ésta es fisiológica o normal, se necesita insulina para incorporar glucosa a este tipo de células.

La figura 6 es un diagrama sencillo que muestra las principales rutas metabólicas de la glucosa.

La diabetes afecta el metabolismo de todos los nutrientes, no sólo el de los carbohidratos; es importante recordar esto, pues el conocimiento de los fundamentos del metabolismo de la glucosa permite comprender las complicaciones más graves de la diabetes.

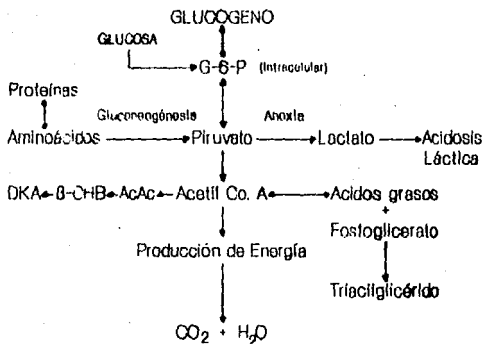


Figura No. 6 Vías metabólicas de la glucosa (Olson C., 1986).

Los nutrientes tienen poco valor si permanecen en el torrente sanguíneo, deben cruzar la barrera celular para que sean metabolizados. El primer obstáculo que encuentran es la membrana celular, sitio donde la insulina ejerce su influencia primordial. Cuando ya está en el interior de la célula, la glucosa puede seguir diversos caminos, tanto fisiológicos como patológicos según se aprecia en la figura 6 (Harper H. A., 1988).

3.5.1 Transformación en glucógeno.

La glucosa-6-fosfato proveniente de la glucosa y la acción enzimática de la hexocinasa y en el parénquima hepático por la glucocinasa, puede convertirse en glucógeno y almacenarse como tal. La insulina también afecta la activación de esta vía. Al parecer, dicha hormona favorece la síntesis o el anabolismo, y el almacenamiento de sustancias, pero nunca su degradación (Harper et. al., 1988; Toporek M., 1983).

3.5.2 Oxidación.

La segunda vía del metabolismo de la glucosa es la oxidación a través de piruvato, que después se oxida a acetil coenzima A, hasta CO₂ y agua, con liberación de energía.

El piruvato se descarboxila (pierde CO₂) con ayuda de la coenzima A (CoA) para formar acetil CoA, y ésta con el dinucleótido de adenina nicotinamida (NAD) actúa como transporte para el grupo acetilo (White et. al., 1982).

3.5.3 Anoxia.

Si por cualquier razón se presenta este trastorno y se interrumpe el metabolismo de la glucosa a nivel piruvato, éste se reduce a lactato y se establecen las condiciones para que ocurra acidosis láctica (Olson C., 1988).

3.8.4 Metabolismo de las grasas.

Un ácido graso (FA) normal, se constituye de 16 átomos de carbono y se elabora a partir de 8 moléculas de acetil CoA. Los FA no se pueden almacenar en las células como tales, por lo que el organismo los conserva en un compuesto que es un producto secundario del metabolismo de los carbohidratos, el fosfoglicerato. Este posee 3 grupos OH para unir tres ácidos grasos. Así se forma un triacilglicérido o grasa neutra, un glóbulo de aceite se puede almacenar con facilidad dentro del adipocito. De esta manera es evidente que cada átomo de carbono, oxígeno e hidrógeno que constituyen el triacilglicérido provienen de la glucosa. Los triacilglicéridos de las grasas animales que consume el ser humano están hechas principalmente de glucosa.

Por lo tanto, la grasa es una forma de reserva de carbohidratos, y cuando se necesita para proporcionar energía, lo cual es un hecho constante, se desdobla en ácido graso, y éste a su vez en acetil CoA (Harper H. A., 1988).

3.5.5 Vía de la cetoacidosis.

La insulina favorece la síntesis de grasas e inhibe su degradación. Si por cualquier causa hay deficiencia grave de dicha hormona, se desdoblan el glucógeno y las grasas. Así es como la lipólisis causa gran aumento de acetil CoA en el hígado, que a su vez no puede transformarse en CO₂ y agua (Laguna J. y Piña E., 1981).

La acetil CoA se combina consigo misma para formar acetoacetato y β-hidroxibutirato, con lo cual sobreviene la cetoacidosis. En la figura 6, la vía entre ácidos grasos y acetil CoA se refiere a una reacción reversible de dos ácidos grasos que causa dicha coenzima.

El acetoacetato molécula que se produce en condiciones normales, se consume en células musculares para producir energía. Sin embargo, es un ácido orgánico fuerte, que disminuye la capacidad de combinación del CO₂.

Cuando disminuye la concentración de bicarbonato, también lo hace el pH, es entonces cuando se presenta cetoacidosis. La insulina que se administra en condiciones

de cetoacidosis detiene la liberación de ácidos grasos y permite la excreción y oxidación del acetoacetato (Macarulla et. al., 1985).

3.5.6 Relación de la insulina con las proteínas.

Los aminoácidos se desaminan en el hígado, y la porción restante se transforma en glucosa, previa transformación en piruvato, este proceso se conoce como gluconeogénesis. La insulina inhibe este fenómeno y favorece el anabolismo, tal como lo hace con los carbohidratos y las grasas. Por lo tanto, la hormona favorece la nueva síntesis de las proteínas a partir de los aminoácidos (Stryer et. al., 1985).

Así, una vez que se sabe donde ejerce la insulina sus efectos, y como se entrelazan las vías metabólicas de los tres nutrientes, ¿Qué ocurre cuando la insulina es escasa o nula? surge baja concentración de glucógeno, poca cantidad de grasa, aumento de lipólisis y cetosis, balance negativo de nitrógeno, con pérdida de aminoácidos y urea, con dificultad para la incorporación de la glucosa en las células, y la consecuente hiperglucemia.

3.6 Etiología de la Diabetes Mellitus.

Aún se desconoce la causa fundamental de la diabetes mellitus, pero pueden establecerse algunas diferencias entre la diabetes mellitus tipo I o insulino dependiente (IDDM) y la tipo II o no dependiente de insulina (NIDDM).

En la diabetes tipo I como en la tipo II existe una predisposición genética, sin embargo, parece ser que esta predisposición está regida por diferentes genes en ambos casos.

En muchas ocasiones la IDDM se presenta como enfermedad crónica junto con infecciones virales y otros factores ambientales desconocidos (Rayfield E. J. y Kelly K. J., 1985).

La investigación genética sugiere la presencia de un indicador bioquímico, como los antígenos HLA. También es posible la identificación de sujetos con IDDM al encontrar anticuerpos contra las células de los islotes (Riley I. M., 1986).

La diabetes tipo II es un síndrome con etiología variable. Más del 60% de los diabéticos tipo II son obesos al momento del inicio del trastorno, algunos investigadores afirman que la obesidad es la causa principal de esta forma de padecimiento, por lo que la eliminación de la obesidad normaliza la tolerancia a la glucosa.

Sin embargo, esta teoría no explica porqué sólo algunos adultos obesos desarrollan diabetes. El obeso no diabético presenta elevaciones de la insulina sérica, mientras que el diabético obeso tiene concentraciones suficientes de la hormona si se compara con diabéticos delgados pero no tanta como los obesos no diabéticos (Newman

et. al., 1987).

En 1974, Botazzo y cols. en Londres, mencionaron que también habían descubierto anticuerpos contra las células de los islotes en muchos diabéticos tipo I, estudiados poco tiempo después del inicio de la enfermedad, aunque la presencia de los anticuerpos anti-islotes (ICA) no se acompañó de otros trastornos autoinmunes. Los ICA se han observado en 90% de los diabéticos tipo I al poco tiempo de inicio del padecimiento (Maclaren et. al., 1986).

Es posible que algún virus u otras sustancias no identificadas "lesionen" a las células β del páncreas (reconociendo cierto tipo de antígenos HLA), por lo cual éstas son consideradas como células "extrañas" por el sistema inmunológico, de tal manera que las células T las destruyen y a la vez estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos en contra de ellas (Federlin et. al., 1987).

En este proceso se han implicado tres factores causales: predisposición genética, infección viral y autoinmunidad, los cuales se irán interrelacionando a lo largo de este trabajo para comprender la etiología de la Diabetes Mellitus Insulinodependiente.

**COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD
Y
DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE**

4. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE

4.1 Sistema Inmunológico.

Las partes de un individuo; órganos, tejidos y células, han dividido entre sí, las funciones necesarias para la subsistencia, interactuando unos con otros en un complejo proceso. Sin embargo, este delicado sistema de interacciones puede ser perturbado muy frecuentemente por algunos agentes que dañan la integridad del organismo.

Los vertebrados poseen un mecanismo de supervivencia, llamado Sistema Inmune, que los protege de agentes patógenos, causantes de enfermedades, microorganismos tales como: bacterias, virus, parásitos y de células cancerígenas. El sistema inmune reconoce específica y selectivamente a invasores extraños y los elimina por un proceso conocido como la respuesta inmune (Gras J., 1979).

La inmunología ha contribuido significativamente a la medicina moderna en áreas tales como transfusión de sangre, vacunación, trasplante de órganos, tratamiento de alergias, enfermedades autoinmunes y cáncer.

La inmunología también ha aportado valiosa información en la biología celular, con los avances sobre diferenciación celular y cooperación célula-célula, además de la investigación en los procesos en los cuales intervienen de manera muy importante los receptores de membrana celular.

La protección inmune, en vertebrados, está suministrada por un sistema dual, que mantiene dos defensas básicas contra agentes invasores; la inmunidad celular y la inmunidad humoral, ambas responden específicamente a la mayor parte de los antígenos (Hood et. al., 1984).

La inmunidad celular, es particularmente efectiva contra hongos, parásitos, virus, células cancerígenas y tejidos extraños. La respuesta inmune humoral defiende principalmente de las fases extracelulares de bacterias.

La inmunidad celular es proporcionada por ciertas células del sistema linfóide y la humoral la suministran proteínas llamadas anticuerpos (Gordon L. B., 1985).

4.1.1 Las células del Sistema Inmune.

La dualidad del sistema inmune resulta de dos poblaciones de células linfoides, morfológicamente indistinguibles, llamadas linfocitos. Una clase de linfocito, la célula T, incluye células que median la respuesta inmune celular cuando el organismo es invadido por una sustancia extraña, que puede alterar las características superficiales normales de las células del hospedero.

Cuando la células T reconocen al antígeno, se activan e inician reacciones, uniéndose a las células alteradas y eliminándolas.

La otra clase de linfocito, la célula B es responsable de la respuesta inmune humoral, células B individuales

cuando son activadas por reconocimiento de un invasor, se diferencian a células plasmáticas y secretan anticuerpos específicos para el antígeno que la activó.

Los anticuerpos se unen específicamente al antígeno e inician una variedad de mecanismos de eliminación (Margni R. A., 1982).

Además de linfocitos existen otra clase de células accesorias que son esenciales en el funcionamiento del sistema inmune. Sus funciones incluyen, ingestión de sustancias extrañas para ser presentadas a linfocitos, y la correspondiente activación de células inmunes.

Como se observa, cada linfocito, en estas dos poblaciones tiene una función muy especial. Durante una respuesta, estas células primero tienen que proliferar y diferenciarse antes de que ellas o sus productos sean capaces de eliminar sustancias extrañas.

El sistema inmune reconoce a las sustancias extrañas en base a las características moleculares de las mismas. La esencia del sistema inmune es su capacidad para reconocer características superficiales de macromoléculas que no son constituyentes normales del organismo. Los componentes del organismo que llevan a cabo este reconocimiento específico, incluyen a los anticuerpos, las entidades extrañas que ellos reconocen son denominadas antígenos, esta porción del antígeno que se une a un anticuerpo se llama, determinante antigénico. Los anticuerpos reconocen y se unen a antígenos por complementariedad molecular, la cual permite interacciones múltiples no covalentes.

Además de los mecanismos de defensa específicos existen los inespecíficos, estos últimos, colectivamente, pueden servir como primera línea de defensa contra agentes invasores, ya que el sistema inmune al adaptarse, toma tiempo para responder específicamente ante un agente determinado (Roitt I. M., 1984).

4.2 MHC

4.2.1 Definición.

Complejo Principal de Histocompatibilidad, es el nombre con el que se le conoce a un conjunto de genes estrechamente unidos, cuya función es de vital importancia en la regulación de la respuesta inmune y es el responsable de las reacciones de rechazo a injertos o trasplantes en individuos no relacionados. Esta serie de genes codifican para la síntesis de moléculas proteínicas responsables del reconocimiento entre célula y célula.

MHC es el término general, usado para referirse a este grupo de genes en diferentes especies. Los MHC's de especies individuales se han separado por nombres, por ejemplo: H-2 (Histocompatibility-2) en el ratón; RT1 (Rat Locus 1) en ratas; GPLA (Guinea Pig Leucocyte Antigen Locus 1) en cobayos (Klein J., 1982).

El nombre que recibe el MHC en humanos es: HLA ó An-

Antígeno Linfocítico Humano, ya que los marcadores, que fueron definidos serológicamente, fueron encontrados por primera vez sobre linfocitos. Los genes del MHC se localizan en el brazo corto del cromosoma 6.

En este complejo se encuentran loci cercanamente unidos que tienen codificada la información para la síntesis de un tipo muy especial de moléculas, las cuales se expresan en la superficie de las membranas celulares que conforman todos los tejidos y órganos en el ser humano.

Los loci pueden ser clasificados en diferentes tipos de acuerdo con la clase de molécula a la que dan origen. Es así como los loci caen dentro de dos clases principalmente, a los cuales nos referimos como loci de clase I y clase II respectivamente. El de clase I codifica la síntesis de moléculas reconocidas predominantemente por linfocitos T-citotóxicos (Tc), mientras que los antígenos o moléculas que provienen de loci clase II son reconocidos principalmente por linfocitos T-cooperadores (T-helper) y T-reguladores (T-reg).

Además de esta diferencia funcional, los productos de estos loci, también difieren en sus propiedades serológicas, distribución en tejidos y composición bioquímica.

En la figura No. 7 se muestra un mapa del complejo HLA. Tres genes clase I codifican para los antígenos de trasplante conocidos como A, B y C. Los genes de clase II se denominan DP, DQ, DR, y DZ, por último los productos de los genes clase III son componentes del Sistema Complemento, C2, C4, y Bf, todos los demás genes asociados a MHC serán referidos como loci clase IV (Thorsby E., 1978).

Los loci denominados de clase I se determinan mediante reacciones serológicas, mientras que los loci de clase II se determina por reacción mixta linfocitaria, aunque recientemente, se ha elaborado una técnica para detectar la presencia de los productos de estos genes mediante reacciones serológicas.

Cada locus del MHC tiene un sin número de alelos, de tal manera que el comité de nomenclatura, compuesto por genetistas, inmunólogos y especialistas en tipificación de tejidos, se han reunido bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para establecer la nomenclatura de las nuevas especificidades, identificadas por medio de técnicas serológicas en linfocitos B.

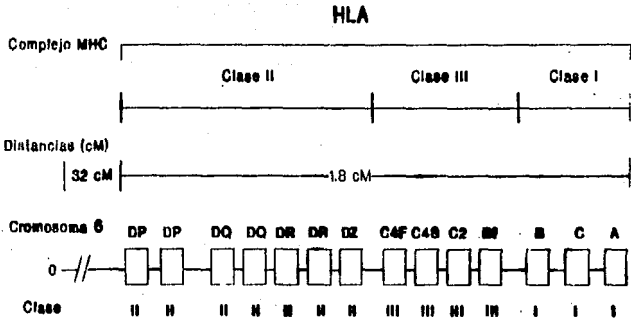


Figura No. 7 Mapa de los genes del Complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA), localizados en el cromosoma 6, mostrados en orden relativo. En este complejo aún existe espacio para muchos otros genes, cada gene contiene información para una especificidad en cada serie (Stewart Sell., 1987).

HLA es ahora el nombre dado a la región completa, mientras que HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D se refiere a los loci individuales dentro de ella, los números que aparecen después de estas siglas, se refieren a las especificidades correspondientes a cada locus (por ejemplo, HLA-A2) y la letra w precediendo a este número indica una especificidad provisionalmente identificada (ej. HLA-BW35).

Las especificidades que parecen ser el equivalente humano de algunos de los determinantes Ia (Inmunoasociados) del MHC en el ratón, están en general estrechamente asociadas con las ya definidas del locus HLA-D, para reflejar esta asociación pero al mismo tiempo reservándose el juicio de si estos determinantes detectados serológicamente están en los productos de los genes del locus HLA-D, se decidió usar para ellos la designación DR ("D-related"), seguida en algunos casos de la letra W que indica su provisionalidad (Stewart Sell., 1987).

4.2.2 Distribución en tejidos.

Las moléculas de clase I están ubicadas en tejidos somáticos. Aún no se conocen tejidos, en los que se pueda decir que haya ausencia de antígenos HLA. Sin embargo, algunas de las células somáticas tales como: células del Sistema Nervioso, tienen baja concentración de moléculas de clase I.

Las únicas células con una concentración relativamente alta de moléculas de clase I son las del Sistema Inmune (linfocitos T, B y macrófagos) pero aún con alta concentración las moléculas de clase I constituyen menos del 1% de todas las proteínas de la membrana celular.

Las moléculas de clase II no se han logrado ubicar tan satisfactoriamente como se ha hecho con las moléculas de clase I, lo que sí se sabe con certeza es que las moléculas de clase II están presentes sobre la membrana tanto de linfocitos B y T como de macrófagos y posiblemente también están presentes en espermatozoides, células Kupffer del hígado, células de la glía en el cerebro y células de Langerhans en la epidermis (Hood et. al., 1984).

4.2.3 Reconocimiento de células propias y células extrañas.

La habilidad que poseen las células del Sistema Inmune para reconocer a otras células como propias o como extrañas, es una propiedad muy importante para mantener la integridad estructural de los órganos y tejidos (Ohno. S., 1977; Thorsby. E., 1978).

El MHC previene a un individuo de ser invadido por células de otro. Por ejemplo, células trasplantadas de un sujeto a otro generalmente no pueden sobrevivir por causa de las diferencias en histocompatibilidad.

Los productos del Complejo Principal de Histocompatibilidad también juegan un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmune. Se requiere del reconocimiento de ciertas moléculas del MHC para que se lleve a cabo la cooperación celular e inducción de la respuesta inmune, manifestándose el mecanismo que asegurará que tanto las células T como las B en un cierto individuo, puedan reconocerse unas a otras para llevar a cabo la cooperación celular, desencadenando la producción de anticuerpos para destruir todo agente no reconocido como propio, (ver figura 8) (Stewart Sell., 1987).

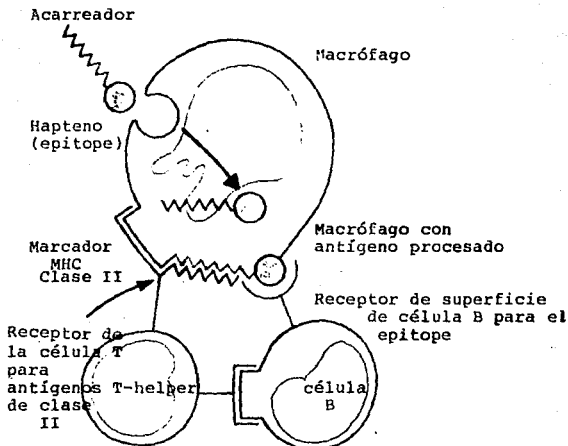


Figura No. 8 Moléculas de clase II, determinando el reconocimiento de agentes extraños, y la interacción de linfocitos T y B en conjunto con macrófagos presentadores de antígenos. Se requiere que el Linfocito T sea capaz de reconocer marcadores de clase II sobre macrófagos y sobre linfocitos B (Stewart Sell, 1987).

4.2.4 Estructura.

a) Estructura general de las moléculas de clase I.

Los antígenos de clase I están constituidos por una cadena pesada de naturaleza glucoprotéica y una cadena ligera llamada subunidad proteica. Se sabe que sólo la porción proteica de la cadena pesada está controlada por el MHC. La cadena ligera es controlada por un locus en otro cromosoma (cromosoma 15 en el humano).

Las cadenas ligera y pesada están unidas por enlaces no covalentes, sólo la cadena pesada se encuentra sujeta o anclada a la membrana celular, (ver figura 9).

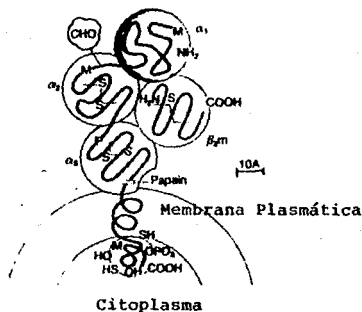


Figura No. 9 Estructura de las moléculas de clase I del MHC (Townsend A. y McMichael A., 1987).

La antigenicidad y la actividad biológica de las moléculas de clase I residen en la subunidad pesada, la función de la cadena ligera todavía no se conoce (Klein J., 1982).

El polipéptido de la cadena pesada, tiene un peso molecular de aproximadamente 39,000 daltons y consta de 350 aminoácidos, además de los carbohidratos que la constituyen, de tal manera que esta cadena completa tiene un peso molecular de 45,000 daltons. Esta cadena polipeptídica está dividida en tres segmentos o dominios, (ver figura 9).

- 1) Segmento extracelular, consta de 280 a 300 aminoácidos expuestos sobre la superficie.
- 2) Segmento transmembranal, que contiene de 25 a 30 aminoácidos los cuales atraviesan el ancho de la membrana celular.
- 3) Segmento intracelular, compuesto de otros 25 a 30 aminoácidos que se extienden desde el interior de la superficie de la membrana hasta el interior de la célula.

El segmento extracelular contiene 4 cisteínas, las cuales por pares forman 2 puentes disulfuro, cada uno de estos puentes forma un "loop" o vuelta, de unos 60 aminoácidos (Roitt I. M., 1984).

Como otras proteínas, las cadenas pesada y ligera del MHC clases I y II son sintetizadas en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER) y después son trans-

portadas al aparato de Golgi, del cual se desprenden vesículas que contienen moléculas MHC y son insertadas en la membrana celular.

En cuanto a la cadena ligera, se sabe que en 1968, Ingemar Berggard y A.G. Bearn aislaron de orina humana un componente de bajo peso molecular, el cual migraba en un campo electroforético hacia la región de las β^2 -globulinas, estos investigadores dieron a este componente el nombre de β^2 -microglobulina (β^2 -m ó β^2 - μ).

Los inmunólogos mostraron interés en la β^2 -m sólo 4 años más tarde, cuando Oliver Smithies y M. David Pevlik secuenciaron la proteína y descubrieron que estructuralmente se relacionaba a las inmunoglobulinas.

Después, varios grupos de investigadores demostraron casi simultáneamente que la β^2 -m era una proteína de la membrana celular, asociada con las moléculas de clase I (Townsend A. y McMichael., 1987).

La β^2 -m humana tiene un peso molecular de 11,800 daltons y contiene 100 aminoácidos, dentro de los cuales hay 2 cisteínas, una en la posición 24 y otra en la posición 81, de tal manera que forman un puente disulfuro que da origen a un "loop" (una vuelta o lazo en el que se encuentra una secuencia determinada de aminoácidos).

La β^2 -m es sintetizada por todas las células somáticas. Precursores de β^2 -m tienen un peso molecular alrededor de 15,000 daltons y contienen una secuencia adicional de 19 aminoácidos, los cuales se separan antes de que la cadena ligera y la pesada se combinen.

Las cadenas ligeras que no logran combinarse con las cadenas pesadas quedan retenidas en su forma precursora dentro del citoplasma. El desgaste de la superficie celular conduce al desprendimiento de pequeñas cantidades de β^2 -m hacia los fluidos corporales (p. ej. suero, calostro, líquido seminal), bajo condiciones normales la β^2 -m del suero es filtrada a través del glomérulo en el riñón y después catabolizada en los túbulos.

En pacientes con enfermedades del riñón, el daño en los túbulos impide la degradación de β^2 -m y esto resulta en un incremento de los niveles de esta proteína en el suero y en la orina (Hood et. al., 1984).

b) Estructura general de las moléculas de clase II.

La estructura de las moléculas de clase II es menos conocida que la estructura de las moléculas de clase I. Los antígenos de clase II consisten de dos cadenas polipeptídicas, asociadas por enlaces no covalentes. Una de ellas tiene un peso molecular de 34,000 daltons y es llamada cadena α ó cadena pesada, la otra tiene un peso molecular de 29,000 por lo que se le denomina cadena ligera o bien cadena β (Kaufman J. F. y Strominger J. L., 1982; Auffray et. al., 1983).

Se ha descubierto que los genes que codifican para la síntesis de estos dos tipos de cadenas, son bastante poli-

mórficos, es decir, son genes que pueden dar origen a un diverso número de cadenas, cada una con diferentes secuencias de aminoácidos. Hasta ahora se ha encontrado que la región HLA clase II consiste de 6 genes diferentes que codifican para cadena α y 7 genes para cadena β , estos genes están localizados en las subregiones: DP, DQ, DR y DZ. (ver figura 10a). Sin embargo, un sólo individuo portará 1 gen para cadena α y uno para cadena β en cada uno de los cromosomas del par 6 (Festenstein et al., 1986; Auffray et. al., 1983; Hurley et. al., 1988).

En algunos experimentos realizados por James F. Kufman y Jack L. Strominger, en los que involucraron la proteólisis del antígeno DR con papaína, descubrieron, que tanto la cadena α como la β tienen una región extracelular amino-terminal y una región intracelular carboxi-terminal más pequeña.

Ambas cadenas están constituidas también por una pequeña porción de carbohidratos, además forman puentes disulfuro entre cisteínas; la cadena pesada forma 1 puente disulfuro y la cadena ligera 2, (ver figura 10b).

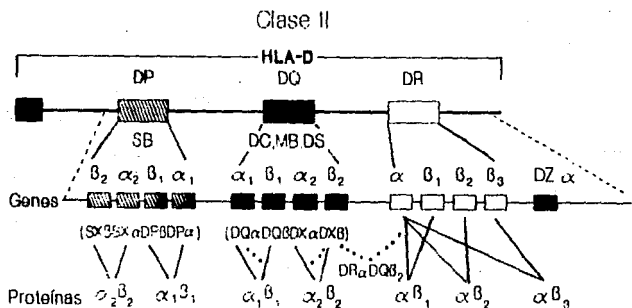


Figura No. 10a Mapa de la región de clase II en el MHC humano (Festenstein et al., 1986).

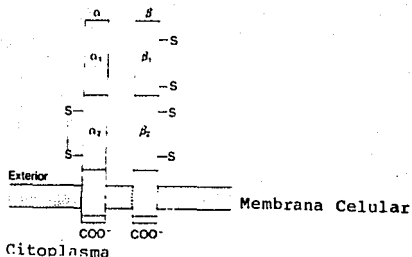


Figura No. 10b Estructura de las moléculas de clase II (Klein J., 1982).

En algunos estudios, se ha observado que tanto las moléculas de clase I como las de clase II, tienen una secuencia de aminoácidos y una estructura muy semejante a las de las inmunoglobulinas de superficie que se encuentran en los linfocitos B, lo cual sugiere que las 3 moléculas probablemente provengan de un gene ancestral común (ver figura 11), (Roitt I. M., 1984).

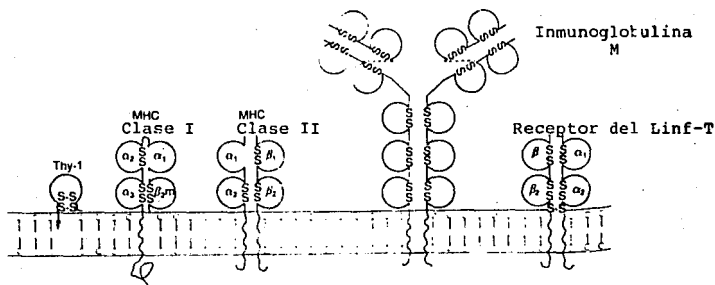


Figura No. 11 Representación esquemática de la estructura del antígeno del linfocito T, moléculas de clase I, moléculas de clase II, Inmunoglobulina de superficie y el receptor de la célula T, cuyas similitudes sugieren la probabilidad de que todas estas moléculas provengan de un gene ancestral común (Stewart Sell, 1987).

4.3 Funciones del MHC.

(Klein. J., 1982)

Más de 60 efectos están controlados por la región del MHC, y nuevos efectos están todavía por descubrirse, para añadirse a los que ya se conocen, tales como:

- a) La forma de la mandíbula
- b) El peso del cuerpo
- c) Niveles de AMPc
- d) Grado de síntesis de DNA
- e) Reparación del DNA
- f) El número de células en el bazo

Estos son sólo unos cuantos de los fenómenos que están controlados por el MHC reportados en la literatura, pero ninguno de los efectos arriba mencionados han sido registrados en los loci de clase I o clase II, lo que sucede es que hay un gran número de loci (clase IV) en el mismo segmento del cromosoma donde se encuentra los de clase I y II que aparte de compartir el mismo segmento, no tienen nada en común con ellos de acuerdo con lo que se ha investigado hasta el momento. Sin embargo, algunos investigadores argumentan lo contrario, y están a favor de que todos los loci que se encuentran en el MHC tienen relación de una u otra manera.

Lo que sí se ha demostrado, es que los loci de clase I y clase II, por ellos mismos, son mediadores de muchos efectos, todos ellos de naturaleza inmunológica y pueden ser reducidos a un común denominador; la estimulación del linfocito T.

La más importante de las funciones de los antígenos de histocompatibilidad, es la de servir a los linfocitos T como un marcador para el reconocimiento de lo propio y lo extraño. Las evidencias indican, que el linfocito T siempre reconoce un antígeno (viral, bacteriano, agentes extraños en general) junto con una molécula de clase I o clase II. Las células T no pueden reconocer solamente al antígeno, a menos que este sea una molécula MHC por sí misma; el significado de esta unión por reconocimiento, no está bien esclarecida, (ver figura 12).

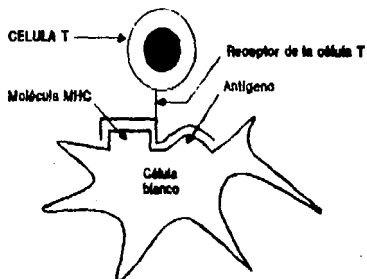


Figura No. 12 Esquema del Linfocito T y su receptor (Klein J., 1982).

Sin embargo, hay dos hipótesis muy importantes, que han servido para explicar el control de la respuesta inmune por acción del MHC.

- a) De acuerdo con la primera hipótesis, los genes Ir (genes reguladores de la respuesta inmune) que son distintos y están separados de los genes de clase I y clase II, pueden funcionar, por ejemplo, para el control del receptor del linfocito T, es así que individuos genéticamente carentes de receptores para un antígeno dado, se comportan como respondedores débiles e individuos que poseen el correcto gene Ir (gen que codifica para el receptor capaz de reconocer a este antígeno), se comportará entonces como un respondedor fuerte.
- b) La segunda hipótesis se basa en la perfecta correlación que existe entre los genes Ir y los genes de clase II. De acuerdo con ello, la diferencia entre un respondedor débil y uno fuerte, estriba en la habilidad del receptor del linfocito T para reconocer ciertas combinaciones de moléculas de clase II y antígenos. Un individuo incapaz de reconocer una combinación dada parecerá ser un respondedor débil, mientras que aquel individuo que reconoce esta combinación será un respondedor fuerte.

El no reconocimiento, puede ser consecuencia tanto de la carencia del receptor apropiado, como de la "Inhabilidad" de un antígeno dado para ser visto en compañía de cierto tipo de moléculas de clase II.

Por otro lado los estudios que se han realizado en la secuenciación de los genes que codifican para la síntesis de cadenas β en las moléculas de clase II, indican que el polimorfismo de estos genes, es decir, la variación en

cuanto a la secuencia de nucleótidos, juega un papel muy importante en el papel del reconocimiento de antígenos extrínsecos por parte del linfocito T (Cairns et. al., 1985).

Es así que el polimorfismo de las moléculas de clase II es responsable del grado de activación de las células T cuando se enfrentan a determinados antígenos, ya que algunas moléculas de clase II son más eficientes para presentar ciertos antígenos que otras (Gorski J. y Mach B., 1986).

4.4 Defectos en la función del MHC.

Cualquiera que sea la función que desempeñe el MHC, debe ser muy importante, o las moléculas no estarían bien ubicadas y distribuidas en células y tejidos del cuerpo humano. Por otra parte, no se ha encontrado un individuo que carezca de todas las moléculas MHC, sugiriendo que si existiera un individuo así, no podría ser viable.

Aunque se han aislado ciertas líneas celulares de tejidos adultos que son MHC-negativas (línea celular Daudi humana) y hay muy pocas de ellas, lo que confirma de nueva cuenta que hasta para células individuales puede ser difícil existir sin moléculas MHC. Sin embargo, aún en organismos que poseen todas las moléculas MHC no siempre existe un funcionamiento normal (Calman A. F. y Matija P. B., 1987).

La función anormal del MHC puede manifestarse en la susceptibilidad que tienen algunos individuos para padecer cierto tipo de enfermedades como por ejemplo: Diabetes Mellitus insulino dependiente; Enfermedades Tiroideas Autoinmunes como: la enfermedad de Graves' y la de Hashimoto; enfermedad de Addison; Artritis Reumatoide, etc.

A continuación se exponen las hipótesis que han sido propuestas para explicar la asociación entre MHC y enfermedad (Hood L. E., 1984; Klein J., 1982).

- a) Hipótesis del receptor: Esta propone que las moléculas MHC pueden servir como receptores para la absorción de patógenos, particularmente virus, en la superficie de las células. De acuerdo con esta hipótesis, la presencia de una molécula MHC en particular sobre la superficie celular, permite la entrada de cierto tipo de virus a dicha célula. Por lo tanto, la ausencia de estas moléculas imposibilitará la entrada del virus, y el individuo sería resistente. Se descubrió recientemente que el Citomegalovirus (HCMV) tiene un gene el cual se ha secuenciado, y es muy similar a los genes clase I en humanos. Este gen codifica para la síntesis de una glicoproteína que enlaza a la β^2 -m de las moléculas de clase I en el humano, por lo tanto, la β^2 -m sirve como un receptor por medio del cual el HCMV podría iniciar el mecanismo de infección (Wi-

ley D., 1988; Beck S. y Barrel B. C., 1988). Esta es una de las pocas evidencias que existen, para comprobar esta hipótesis, sin embargo no se ha descartado la posibilidad de que realmente algunas moléculas MHC sirvan como receptores para infección viral.

- b) Hipótesis del antígeno en común: Por coincidencia puede ocurrir que tanto el hospedero como el patógeno tengan un determinante en común, (una especie de "imitación molecular") y esto puede provocar una falla en la respuesta inmunológica del hospedero, ya que al atacar al agente infeccioso, también ataca a sus propias células, debido al determinante que ambos comparten, desencadenando de esta manera una enfermedad. Sin embargo, el compartir, o tener en común un solo determinante antigénico, no desencadenaría tan graves enfermedades como las que ya hemos mencionado, se necesitaría que compartieran varios determinantes antigénicos, y la posibilidad de que el hospedero y el patógeno tengan muchos determinantes en común es muy bajo.
- c) Hipótesis del gen Ir (gen de la respuesta inmune): Ahora ya sabemos que los antígenos (incluyendo antígenos bacterianos o virales) son reconocidos por el linfocito T, gracias a la presencia de las moléculas HLA del hospedero, también sabemos que en algunos individuos, ciertas combinaciones de antígenos y moléculas HLA, por razones desconocidas, fallan al estimular la respuesta inmune. Por lo tanto, la explicación más satisfactoria en la asociación de las moléculas HLA y algunas enfermedades, es que los patógenos responsables de dichos trastornos controlan la expresión de sus determinantes antigénicos, los cuales en combinación con una molécula en particular, obstaculizan marcadamente la respuesta del hospedero (Tiilikainen A., 1980; Zinkernagel R. M., 1979).
- d) Entre las enfermedades asociadas a HLA hay algunas, en las que no se ha demostrado que se involucre el Sistema Inmune. En tales casos es probable que el MHC tampoco tenga nada que ver, más bien se trataría de un locus ligado al MHC, el cual es responsable de una indirecta asociación. Puede codificar, por ejemplo; para síntesis de alguna enzima importante en determinada ruta metabólica y puede ser la interrupción de esta ruta la que cause la enfermedad. La interpretación de la asociación entre HLA y enfermedad es complicada, por el hecho de que en casi ninguna de las enfermedades hay un agente causal conocido. La mayoría de las enfermedades pare-

cen tener un desorden inmunológico o mejor dicho, suelen ser de carácter autoinmune, muchas de ellas presumiblemente de etiología viral. Pero la verdadera naturaleza del disturbio aún no se conoce.

Un gran número de datos acumulados, asocian moléculas HLA específicas con ciertas enfermedades, esta relación se ve influenciada por un "desequilibrio de enlace" entre genes, es decir, genes que se encuentran a poca distancia uno del otro empiezan a expresarse desproporcionadamente.

El riesgo de padecer una enfermedad puede ser calculado por medio de ciertas ecuaciones, de acuerdo con la presencia de determinado tipo de moléculas del MHC.

A continuación se describe un ejemplo, y su forma de cálculo.

4.5 Cálculo del Riesgo Relativo.

Svejgaard define el riesgo relativo como la susceptibilidad para desarrollar una enfermedad cuando una molécula HLA está presente en comparación con la que habría si la molécula no lo estuviera.

El método de Ryder y Svejgaard del cálculo del riesgo relativo (rr) se basa en el método original de Woolf, modificado por Haldane.

Una muestra de pacientes con una enfermedad determinada se tipifica y encontramos que hay un exceso de una molécula HLA en particular, por ejemplo: HLA-B8, en comparación con la frecuencia de la misma molécula en una población normal, (ver tabla No. 1).

El riesgo relativo es:

$$rr = \frac{(a) \times (b)}{(c) \times (d)}$$

siendo:

- (a) = padecimiento de la enfermedad y presencia de la molécula HLA.
- (b) = padecimiento de la enfermedad y ausencia de la molécula HLA.
- (c) = no enfermedad y presencia de la molécula HLA.
- (d) = no enfermedad y ausencia de la molécula HLA.

		MOLECULA HLA		
		Presente	Ausente	Totales
ENFERMEDAD	SI	10 (a)	2 (b)	12 (M3)
	NO	4 (c)	8 (d)	12 (M4)
	TOTALES	14 (M1)	10 (M2)	

Tabla No. 1 Las cifras se colocan en un cuadro de contingencia 2x2 y se calcula la χ^2 :

$$\chi^2 = \left| \frac{(ad - bc)^2}{M1.M2.M3.M4} \right| \cdot n$$

$$\chi^2 = \left| \frac{(10 \times 8 - 4 \times 2)^2}{14 \times 10 \times 12 \times 12} \right| \cdot 24$$

$$\chi^2 = 6.0$$

El valor de χ^2 corresponde a un valor de $p < 0.005$ (esto se sabe mediante las tablas que contienen los valores de p para diferentes χ^2 , se obtienen por cálculos estadísticos):

$p > 1$ indica que el antígeno es más frecuente en los pacientes que en los controles, mientras que $p < 1$ indica asociación negativa (Cox J. N. y Bell I. G., 1980; Festenstein H. y Démant P., 1981).

Un individuo solo expresa 2 moléculas de cada locus del HLA, ya que se hereda 1 haplotipo materno y 1 paterno, (ver tabla No. 2). La pregunta que surge es: como estas pocas moléculas HLA pueden interactuar con tantos antígenos extraños al organismo. Las limitaciones en la habilidad de una molécula HLA en particular, para asociarse con todos los antígenos, puede explicar la susceptibilidad a determinadas enfermedades, y la respuesta del Sistema Inmune a un antígeno en particular (Bjorkman et. al., 1987).

HLA

Haplotype Paterno		Haplotype Materno	
A2	A28	A9	A11
Cw4	Cw1	Cw8	Cw5
B27	B25	B8	B13
Dw3	Dw8	Dw7	Dw5
DRw7	DRw5	DR3	DR4

HLA

Haplotype Paterno	Haplotype Materno
A2, Cw4, B27, Dw3, DRw7	A9, Cw8, B8, Dw7, DR3
A28, Cw1, B25, Dw6, DRw5	A11, Cw5, B13, Dw5, DR4

	A9Cw8B8Dw7DR3	A11Cw5B13Dw5DR4
A2Cw4B27Dw3DR7	A9Cw8B8Dw7DR3 A2Cw4B27Dw3DR7	A11Cw5B13Dw5DR4 A2Cw4B27Dw3DR7
A28Cw1B25Dw6DRw5	A9Cw8B8Dw7DR3 A28Cw1B25Dw6DRw5	A11Cw5B13Dw5DR4 A28Cw1B25Dw6DRw5

Tabla No. 2 HLA y forma en la que se hereda.

IDDM es un desorden heredable, pero el exacto modo de transmisión aún no se ha logrado establecer. El riesgo es de 1 en cada 300 ó 400 niños blancos. Si uno de los padres tiene IDDM, el riesgo es de 8-10% para sus descendientes, si ambos padres padecen la enfermedad el riesgo es del 23%

4.6 HLA y Diabetes Mellitus tipo I.

Ahora que ya hemos explicado lo que es el MHC, su función, su relación con la respuesta inmune y de que manera se relacionan moléculas específicas de este complejo con una enfermedad determinada, nos será más fácil explicar como se relaciona el MHC y la IDDM.

Nadie duda de la naturaleza genética de la Diabetes Mellitus tipo I, pero persiste el desacuerdo en torno al mecanismo específico por el cual se hereda. Aunque algunos

investigadores que se han dedicado al estudio de esta enfermedad declaran en base a sus resultados, que IDDM puede ser heredada como un carácter autosómico recesivo (Sachs et. al., 1980). Se ha demostrado, que la mayoría de los enfermos con IDDM muestran alta frecuencia de ciertas moléculas HLA. Se han identificado 3 tipos de diabéticos tipo I de acuerdo con las moléculas HLA que presentan. El primer tipo se relaciona con HLA-B8 y DR3, el segundo con HLA-B15 y DR4; en ambos tipos los genes se encuentran en desequilibrio de enlace, HLA-B8 con DR3 y HLA-B15 con DR4; hay un tercer tipo, el cual es mixto, es decir, se presentan los 4 genes, HLA-B8, DR3, B15, y DR4.

Las moléculas B8 y DR3 no sólo están aumentadas en la Diabetes Mellitus tipo I, sino también en otras alteraciones de etiología autoinmune, como la enfermedad de Graves' y enfermedad de Addison. Es por lo que al tipo de diabetes relacionado con HLA-B8 y DR3 se le clasifica como enfermedad autoinmune, esta incluye el aumento en la frecuencia de anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos (Maclaren et. al., 1986; Iwatani et. al., 1986).

El otro tipo relacionado con HLA-B15 y DR4, no se asocia a factores autoinmunes o anticuerpos contra los islotes pancreáticos, pero sí incluye un aumento de la respuesta de anticuerpos contra insulina exógena.

El tercer tipo, o mixto, implica un riesgo mucho mayor de IDDM y es más frecuente en gemelos idénticos y sujetos con antecedentes familiares de IDDM.

Recientemente, el Dr. Nerup, del Hospital Memorial Steno, de Copenhague, declaró que el HLA-B8 y B15 se observa en 65% de sus pacientes con IDDM, frente a un 35% de la población control. También se menciona que los individuos con HLA-B8 ó B15 tienen un riesgo 2.5 veces mayor de presentar diabetes mellitus tipo I comparado con sujetos que no los presentan (Pontiroli et. al., 1987); para HLA-DR3 el peligro es 4.2 veces mayor; con DR4, 8 veces más grande y si están presentes al mismo tiempo DR3 y DR4 el riesgo aumenta a tal grado que es casi seguro que un individuo que porta estos genes desarrollará IDDM (Sheehy et. al., 1985; Owerbach et. al., 1984; Deschamps et. al., 1987).

Por otra parte, también se ha observado una relación entre ciertas moléculas HLA y la resistencia a padecer IDDM, es decir, brindan protección, pues dichas moléculas nunca se han identificado en un Diabético tipo I y estas moléculas son: HLA-B7, DR2 y DR5 (Maclaren et al., 1986; Segall et. al., 1985; Sachs et. al., 1980).

Aunque la predisposición a IDDM puede ser genéticamente determinada, pueden existir individuos en quienes los factores no genéticos son igualmente importantes.

Las infecciones virales o toxinas, pueden ser cofactores obligados en el proceso de patogénesis (Zinkernagel et. al., 1979; Yoon et. al., 1985).

**INMUNOPATOLOGIA DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO I**

5. INMUNOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I

5.1 Tolerancia Inmunológica.

Los organismos, normalmente no montan una respuesta inmune en contra de sus propias macromoléculas, por lo que se dice que es capaz de tolerar sus propios determinantes antigénicos. La tolerancia es creada por un proceso que elimina o suprime todos los clones de linfocitos que podrían responder a constituyentes normales del organismo (Stewart Sell., 1987).

Muchos investigadores coinciden al denominar a la IDDM como una enfermedad autoinmune, ya que los individuos con este tipo de padecimiento producen anticuerpos en contra de sus propias células pancreáticas.

En situación normal, el sistema inmunológico no reacciona contra los propios constituyentes del organismo. Sin embargo, se dan casos en los que se desencadena una reacción en contra de las células o componentes del mismo individuo, se habla entonces de autoinmunidad. Lo anterior implica que las respuestas en contra de lo propio no son normales y que si se producen con la magnitud y duración suficientes, el resultado es perjudicial para el huésped (Festenstein et. al., 1988).

5.2 Factores que favorecen la autoinmunidad.

Hay múltiples factores que favorecen la aparición de fenómenos autoinmunes.

- a) La edad: las enfermedades autoinmunes suelen aparecer en sujetos relativamente jóvenes, aunque la frecuencia de autoanticuerpos séricos en sujetos aparentemente sanos, aumenta mucho con la edad, por la disminución de la actividad de las células T-supresoras, que permitiría la reactivación de linfocitos con capacidad de reaccionar contra antígenos propios.
- b) El sexo: el sexo femenino presenta una mayor predisposición a las enfermedades autoinmunes. Estas diferencias no están relacionadas con la herencia genética que se lleva en los cromosomas sexuales, más bien se basan en diferencias de carácter hormonal.
- c) Deficiencia de IgA: muchos antígenos tales como virus o sustancias que se encuentran en los alimentos, no entran en el organismo porque lo impide la presencia de IgA secretada a nivel gastrointestinal o de las mucosas del sistema respiratorio. La deficiencia de IgA facilitaría que ciertos antígenos se pudieran poner en contacto con las células o tejidos que se tornarían antigénicos, induciendo una

respuesta autoinmune.

- d) El timo: es frecuente la aparición de timitis en algunas de las enfermedades autoinmunes, lo cual resalta la importancia de este órgano en el control de la respuesta inmunológica. El origen de la timitis puede ser viral.
- e) Infecciones virales: existen varios mecanismos por los cuales una infección viral puede desarrollar enfermedad autoinmune.
 - 1) Alterando la superficie de la membrana celular de las células que ataca, incrementando así, su capacidad antigénica.
 - 2) Colonizando la membrana celular, sin alterar necesariamente su constitución proteica, en esta forma la respuesta inmune que se produce en contra de los antígenos virales, presentes en la membrana, afecta tanto al antígeno como a la célula.
 - 3) Alterando el timo, con lo cual se modificaría el balance de las células supresoras y las cooperadoras por lo que se rompería la tolerancia natural contra los antígenos propios.
- f) Combinación de distintos factores: una predisposición genética puede permitir una infección viral, como ocurre muy probablemente en la IDDM.
- g) Antigenicidad cruzada: no todas las reacciones autoinmunes se explican por pérdida de la tolerancia a lo propio. Se ha demostrado claramente, que otros mecanismos son responsables de algunas enfermedades autoinmunes. La similitud entre algunas moléculas presentes en la membrana de ciertos microorganismos, y en la superficie de algunas células en el ser humano, explica los fenómenos de inmunogenicidad cruzada, por lo cual los anticuerpos producidos contra algunos gérmenes, en realidad reaccionan la mayor parte de ellos contra las propias células del organismo, dando lugar a una enfermedad.
- h) Antígenos ocultos: inicialmente se consideró este factor como importante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Se pensaba que en el interior de muchas moléculas presentes en el organismo, existían radicales, que al ser expuestos, desencadenaban una respuesta inmune, por ejemplo, el cristalino, por carecer de vasos linfáticos y sanguíneos, está en cierta forma "escondido" del sistema inmune, pero cuando llega a lesionarse, las

células inmunológicas penetran a este lugar y desconocen a las células del cristalino, desencadenando una reacción en contra de ellas (Bellanti J. A., 1981).

5.3 Diabetes Mellitus Tipo I como una enfermedad autoinmune.

Aún no se sabe con exactitud, el mecanismo por el cual un individuo desarrolla IDDM clasificada como una enfermedad autoinmune, pero cada vez se tienen más hallazgos interesantes. Es genéticamente aceptado que esta enfermedad es debida a la destrucción selectiva de las células β , en los islotes de Langerhans. El proceso puede ser acentuado por agentes del medio ambiente, tales como virus, sustancias químicas tóxicas o genes dentro del MHC que incrementan la susceptibilidad genética para desarrollar IDDM (Rossini et. al., 1985; Harrison et. al., 1989).

Existen modelos animales en los que se desarrolla IDDM experimentalmente, las más conocidas son las ratas Bio-Breeding (BB) y los ratones diabéticos no obesos (NOD). Las lesiones que se han encontrado en los islotes de Langerhans de estos animales, se han caracterizado por una infiltración de células mononucleares a lo que se le ha dado el nombre de insulinitis (Knospe et. al., 1987).

Aunque las oportunidades de estudio en el páncreas humano, es limitado, el análisis postmortem, así como biopsias de isoinjertos de páncreas han revelado similitudes con los estudios hechos en modelos animales.

En la insulinitis se ha encontrado que la población de linfocitos T CD8+ (citotóxico/supresor), se encuentra aumentada en comparación a las demás poblaciones de linfocitos T.

Algunos investigadores, han puesto especial interés al hecho de que las lesiones exhiben hiperexpresión de moléculas MHC sobre los islotes, en asociación con la presencia de grandes cantidades de interferón-gamma (IFN- γ) (Niederwieser et. al., 1988).

Células mononucleares activadas son fuente de citoquinas, dos de las cuales son: Interferón-gamma (IFN- γ) y el Factor Necrosante de tumores (TNF), estas sustancias dañan significativamente la función de las células β y potencialmente aumenta la inmunoreactividad de las células β de estas células, ya que incrementa la expresión de moléculas MHC de clase II (Walker et. al., 1986).

Se ha demostrado que la interleucina-1 (IL-1) también daña la función de las células β , pero aparentemente no altera la expresión de las moléculas MHC.

Uno de los efectos sorprendentes de estas citoquinas; es su sinergismo: IFN- γ y TNF combinados a bajas concentraciones, casi suprime completamente la liberación de insulina en células de cultivo, cuando se estimulan con glucosa, y después de varios días destruyen la integridad morfológica de los islotes.

Por otro lado, Pujol-Borrell y sus colaboradores reportaron que la acción combinada de IFN- τ y de TNF pueden inducir la expresión de antígenos de clase II del MHC sobre células pancreáticas liberadoras de insulina, (como se dijo anteriormente, los antígenos de clase II se expresan normalmente sobre células del sistema inmune y muy raramente en alguna que otra célula somática) además, concluyen que este hallazgo no sólo confirma las observaciones histopatológicas del páncreas de individuos diabéticos, sino que también señalan una posible secuencia de eventos que conducen a estos fenómenos in vivo.

Proponen además que la expresión de los antígenos de clase II, sobre células endocrinas puede ser el fenómeno que inicie la enfermedad autoinmune (Bair et. al., 1987).

La expresión de antígenos clase III, sobre células pancreáticas juega un papel clave muy importante en la iniciación de la destrucción autoinmune de las células β secretoras de insulina.

Otros investigadores (Walker et. al., 1986) han demostrado, la aberrante expresión espontánea de antígenos de clase II, sobre células β del páncreas de ratas BB/E, las cuales son propensas genéticamente para sufrir esta enfermedad. Este fenómeno ha sido reportado también en casos de IDDM en humanos.

Según los resultados de los experimentos, en los cuales se trataron ratas de cepas normales (p. ej. cepa Wistar) y ratas con predisposición genética para la IDDM (ratas BB/E), (Rosa F. M. y Fellous M., 1988) con IFN- τ se observó que la expresión de estos antígenos era evidente, en las ratas BB/E, por lo cual se dedujo que factores genéticos pueden influir en la susceptibilidad de las células pancreáticas para interactuar con el IFN- τ y por algún mecanismo aún no bien definido, las células pancreáticas expresan en la superficie de membrana, antígenos que antes no presentaban.

Además no solo se ha observado expresión de antígenos clase II en células β del páncreas, inducidas mediante IFN- τ , en investigaciones recientes, (Niederwieser et. al., 1988; Gonwa et. al., 1986; Iwatani et. al., 1986) se ha demostrado que el IFN- τ induce expresión de este tipo de antígenos en queratocitos, células de la tiroides, fibroblastos en piel y macrófagos. Es por estos importantes hallazgos descubiertos que ahora se empieza a estudiar más a fondo los posibles mecanismos, por medio de los cuales, el IFN- τ induce la expresión de estas moléculas sobre células que normalmente no las contienen.

Los resultados de las investigaciones sugieren que el IFN- τ interviene incrementando la transcripción de los genes que codifican para la síntesis de estas moléculas (Rosa F. M. y Fellous M., 1988).

La errónea expresión de antígenos de clase II sobre células β del páncreas, inducida por IFN- τ puede ser el evento primario en la patogénesis de la enfermedad, ya que las células β portadoras de moléculas clase II se convier-

ten en células presentadoras de antígenos, en vista de que tienen moléculas HLA-D, pueden presentar antígenos peptídicos virales específicos, y de esta manera activar células T, produciendo inclusive células T-citotóxicas que destruirían no solo al antígeno viral sino también a la célula que lo presenta. De tal manera que puede ser así como se da la destrucción masiva de células productoras de insulina (Shibata et. al., 1989).

Otra hipótesis que se propone es la siguiente: la inapropiada expresión de moléculas MHC podría interferir con las funciones clave de otras moléculas, y al final dañar la viabilidad celular. La hiperexpresión de moléculas MHC, en respuesta a ciertas infecciones virales o citocinas, podría ser el evento primario que lleva a la destrucción de células β . Se ha propuesto un esquema que explica la patogénesis en la IDDM, que enfatiza la hiperexpresión de moléculas MHC (ver figura No. 13), (Harrison et. al., 1989).

Inicio de la hiperexpresión de moléculas clase I y II

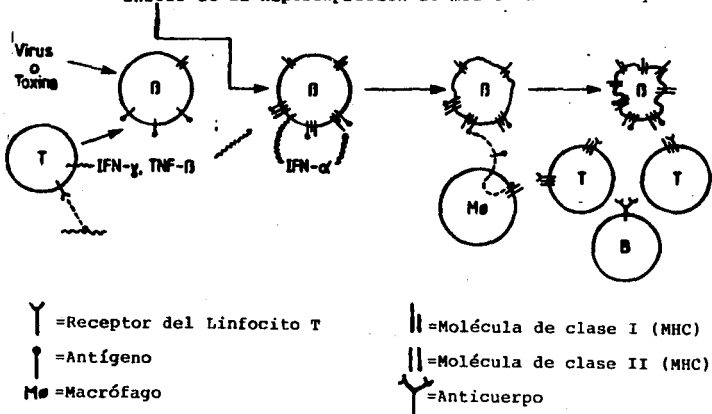


Figura No. 13 Esquema propuesto para explicar la autodestrucción de células β , por influencia de sustancias como el IFN- τ y el TNF, que aumentan la expresión de moléculas clase I y clase II sobre la membrana de estas células, provocando su destrucción (Harrison et. al., 1989).

Por otro lado, como dato complementario, se sabe que los linfocitos B expresan en grandes proporciones moléculas

las de clase II, sin embargo, se ha encontrado una línea celular de linfocitos-B humanos, denominada línea celular Raji, la cual es deficiente o carece de moléculas de clase II. En recientes experimentos con esta línea celular, se ha demostrado que el IFN- γ también es capaz de inducir la expresión de estas moléculas en la superficie de membrana de esta línea celular (Calman A. F. y Matija P. B., 1987).

Las moléculas HLA de clase II juegan un papel clave muy importante en la regulación de la respuesta inmune. En particular, los productos de los genes HLA-D son mediadores de la restringida presentación de antígenos por células accesorias y están involucradas en la respuesta linfoproliferativa (Santoli et. al., 1986; Thorsby E., 1978).

5.4 Teoría viral en la Diabetes Mellitus Insulinodependiente.

La asociación entre infección viral e IDDM ha sido reconocida desde hace ya muchos años (Shibata et. al., 1989; Yoon et. al., 1985).

En 1884, un fisiólogo noruego reportó un caso de diabetes que se desarrolló, justamente después de haber padecido paperas. Además de un número extenso de estudios que han confirmado, la relación entre IDDM e infección viral; se ha observado también que el mayor número de casos ocurre entre Otoño e Invierno, mientras que el menor número de casos se da en Verano, razón por la que se sospecha que la IDDM está relacionada con un tipo de infección viral.

Se hizo un estudio, en donde se observó que pacientes con IDDM de reciente manifestación, presentaban altos títulos de anticuerpos para el virus Coxsackie B-4 en comparación con sujetos normales y pacientes con IDDM de 3 meses de duración.

También se demostró que la incidencia de la IDDM coincidía con la del virus de acuerdo a la temporada del año.

La IDDM ha sido reportada hasta en el 20% de pacientes con rubéola congénita (McEvoy et. al., 1986), la rubéola congénita suele causar malformaciones fetales múltiples, entre ellas, lesiones oculares, óticas, del sistema nervioso central y cardíacas. En 1987 se estudiaron a 215 niños australianos, que nacieron con lesiones provocadas por rubéola, 20% desarrollaron IDDM antes de los 20 años de edad, aunque todos ellos presentaron otros defectos desde el nacimiento (Rabinow et. al., 1986).

En 1979, se aislaron virus Coxsackie B-4 del páncreas de un niño de 10 años que murió por cetoacidosis. El virus se inoculó a ratones, los cuales presentaron destrucción de células β y la consecuente manifestación de diabetes.

Existe otro caso muy interesante, en el que se reportó a un niño proveniente de una familia sin antecedentes clínicos de enfermedades autoinmunes y aún historia de diabetes, este infante presentaba anticuerpos contra células β y contra el virus Coxsackie B-4, muchos años antes de la

manifestación de IDDM (Yoon et. al., 1985).

Más de un tercio de los pacientes con rubéola congénita tienen en circulación, anticuerpos contra células β . Experimentalmente, se han infectado conejos con el virus de la rubéola y se ha observado que el páncreas sufre cambios morfológicos.

También se han encontrado anticuerpos contra el virus de la Encefalomiocarditis (EMC) en el 12% de los pacientes con IDDM en comparación con el 6% de la población control. Además, se ha demostrado que el virus EMC tiene cierto tropismo por las células β , es decir, tiene cierta afinidad por estas células de tal manera que las infecta, causando daños a las mismas (Gaines K. L. y Wilson G. L., 1985).

Otros virus que han estado, temporalmente relacionados con la aparición de IDDM son: Citomegalovirus, virus de la mononucleosis infecciosa, varicela, polio, influenza y parotiditis.

Las teorías que hablan acerca de la patogénesis de la IDDM como consecuencia de una infección viral, incluyen daño directo a células β , citotoxicidad inmune dirigida en contra de estas células, las cuales contienen o presentan un antígeno viral y además inducción de autoinmunidad crónica.

Sin embargo, aún no se puede concluir que la IDDM es debida a una infección viral, solamente por el hecho de que los virus estén involucrados en algunos casos, en la patogénesis de esta enfermedad, es necesario realizar estudios adicionales para determinar el papel que los virus juegan en el proceso o desarrollo de este padecimiento (Rossini et. al., 1985).

Muchos factores soportan la idea de que IDDM es directa o indirectamente causada por infección viral, por lo menos en generaciones jóvenes. Uno de estos factores es la distribución temporal, la cual fue denotada por Adams en 1926 cuando declaró que el 85% de todos los casos de IDDM en jóvenes, se manifestaron entre Agosto y Abril con el mayor número de casos en el Otoño. En 1949, el pediatra H. Henry John reportó sus experiencias con 500 casos de niños diabéticos, de los cuales 35% tenían historia de reciente infección viral antes de manifestarse la diabetes. El concluyó que las infecciones virales tenían un papel importante en el desencadenamiento de la enfermedad.

Otra razón por la cual se piensa que la diabetes tiene un origen viral, es el hecho de que ya en varias ocasiones, han ocurrido brotes de diabetes en pequeñas poblaciones dentro de un corto período de tiempo, y en una zona geográfica específica. Se reportó también que en una pequeña villa de Suecia, 42 individuos contrajeron paperas y 4 de ellos desarrollaron diabetes no mucho tiempo después de la infección.

En 1979, un grupo de investigadores analizaron el suero de 30 niños que habían contraído una severa infección con el virus de las paperas, se descubrió que la mitad de

ellos tenían anticuerpos contra los islotes pancreáticos.

Aunque la mayoría de los diabélogos son de la opinión de que la ocurrencia de diabetes después de contraer paperas es sólo una coincidencia, estos investigadores creen fielmente que existe una conexión entre desordenes metabólicos e infecciones (Federlin et. al., 1987).

5.5 Anormalidades inmunológicas en los pacientes con IDDM.

Una gran cantidad de factores, en los que se incluyen agentes virales, agentes químicos y reacciones inmunes mediadas por células o anticuerpos han estado implicados como posibles causas de la destrucción de células pancreáticas.

En los últimos años, se ha hecho más evidente que la IDDM está estrechamente asociada con anomalías inmunológicas, lo cual verifica lo que se piensa acerca de la naturaleza autoinmune de esta enfermedad (Rossini et al., 1985).

5.5.1 Anormalidades en la Inmunidad Humoral.

La anomalía inmunológica más comúnmente reportada en pacientes con IDDM, es la presencia de autoanticuerpos que actúan en contra de las células β . Estos anticuerpos han sido divididos en dos tipos: los que reaccionan con los antígenos membranales de la célula (ICSA) y los que reaccionan contra el citoplasma (ICA) (ver tabla No. 3).

En general, ICA son detectados por inmunofluorescencia indirecta e ICSA por radioinmunoensayo (Quenette et al., 1986).

En pacientes con IDDM de reciente diagnóstico, se han encontrado ICA en un 80% de los casos, mientras que en sujetos controles (no diabéticos) se han encontrado ICA solamente en un 0.5-2% de los casos. Recientes datos indican que ICA pueden ser detectados en algunos individuos, meses o aún años antes de la presentación clínica de la enfermedad, sugiriendo que ICA puede ser un marcador para detectar personas que llegarán a desarrollar Diabetes tipo I (Bergua et al., 1987).

Reactividad de autoanticuerpos	Diabetes tipo 1		Sujetos control	
	X	positivo/No. mtra.	X	positivo/No. mtra.
ICA	32.4	695/2147	1.1	28/2587
ICSA	65.2	45/69	2.7	2/74
Insulina humana cultivada	97.2	34/39	0.7	2/30
Células pancreáticas A	1.0	0/829	0.0	2/317
Linfocitos	19.1	44/230	4.3	5/116
Células gástricas parietales	11.1	473/4248	5.0	306/5228
Antígenos Tiroideos microsomales	17.9	675/3779	5.0	415/7149
Tiroglobulina	9.5	53/560	4.4	30/675
Células de la pituitaria anterior	19.7	28/142	0	0/72
Células de la glándula adrenal (médula)	39.5	17/43	0.7	NC
(corteza)	1.9	38/1914	0.5	15/2793
Músculo estriado	5.0	4/71	0	0/105
Insulina	16.0	3/81	0	0/40
Actina	7.0	3/43	0	0/40
Antígenos Nucleares	9.9	51/515	1.0	21/1327
Coxsackie B1-5	36.3	53/148	7.1	19/252
Reovirus	47.8	11.23	0.7	2/23
Lipoproteínas de baja densidad	11.7	21/180	0	0/60
Complejos inmunes	24.4	127/520	0.0	41/488

NC (no conoce).

Datos tomados de Drull D. W. y Notkine A. L. 1987

Tabla No. 3 Autoanticuerpos en pacientes con IDDM comparados con sujetos control

A lo que quizás no se le ha dado tanta importancia como se debiera, es que, además de la presencia de autoanticuerpos contra células pancreáticas, los pacientes con IDDM presentan elevación de una variedad de anticuerpos en comparación con sujetos normales (ver tabla No. 3), y más aún, se ha observado que la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes son más altas en pacientes diabéticos que en sujetos normales.

Además de anticuerpos contra células pancreáticas, se han encontrado anticuerpos contra insulina y contra su receptor, en pacientes con IDDM, pero raramente se han encontrado en pacientes no diabéticos (Shah et al, 1985).

Similarmente, se han encontrado una variedad de autoanticuerpos que no están relacionados con las células pancreáticas. Por ejemplo, se han encontrado más anticuerpos contra linfocitos B en pacientes diabéticos que en sujetos normales, (19.1% vs 4.3%), anticuerpos contra células gástricas parietales (11.1% vs 5.8%), contra antígenos tiroideos microsomales (17.9% vs 5.8%), contra tiroglobulina (10% vs 4.4%), pituitaria anterior (19.7% vs 0%), y anticuerpos contra antígenos nucleares (9.9% vs 1.6%). Por lo que se observa en la tabla No. 3 es claro que el diabético tipo I no sólo presenta anticuerpos contra antígenos pancreáticos, sino que presenta una gran variedad de autoanticuerpos dirigidos contra otro tipo de moléculas, lo cual agrava el problema del enfermo (Dreil D. W. y Notkins A, L., 1987).

5.5.2 Duración de los anticuerpos.

La frecuencia de ICA en el suero de pacientes con IDDM, decrece después de la presentación clínica de la enfermedad, es decir, de una frecuencia inicial tan alta como del 85% en el momento del diagnóstico, el porcentaje de ICA declina hasta menos del 20% después de 2 años del inicio del padecimiento. De esto surge la pregunta, de si los otros anticuerpos, antes mencionados también decrecen con el tiempo; desafortunadamente, hay pocos datos que pueden responder a tal cuestión, pero según los hallazgos que existen, se dice que la producción de estos autoanticuerpos también declina con el tiempo de la enfermedad.

En una forma similar a ICA, por ejemplo, los anticuerpos en contra de linfocitos, presentes en un 54% en pacientes al inicio de la enfermedad, decreció en un 25% en los 2 años posteriores, hasta un 15.7% después de 2 años de la manifestación clínica de la enfermedad (ver tabla No. 4).

REACTIVIDAD DE AUTOANTICUERPOS	Tiempo después del diagnóstico (meses)					
	< 6		6-24		>24	
	X	positivos/ No. mtra.	X	positivos/ No. mtra.	X	positivos/ No. mtra.
ICA	69.3	767/1106	53.8	284/528	17.4	224/1214
ICSA	41.5	17/41	16.2	8/37	11.4	4/35
Linfocitos	54.5	6/11	25.0	9/36	15.7	17/109
Antígenos tiroideos microsomales	23.4	11/47	13.1	5/36	10.3	11/107
Células gástricas parietales	14.8	7/47	7.9	3/38	5.6	6/108
Células de la pituitaria anterior			16.6	10/81	2.2	1/48
Tubalina			46.4	13/28	6.2	4/64
Complejos inmunes circulantes	35.3	12/34	13.6	3/22	23.0	31/135

Datos tomados de Orell. D.W; y Netkins. A. L; 1987

Tabla No. 4 Duración de autoanticuerpos después del diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 1.

Asimismo, anticuerpos contra microsomas tiroideos fueron reportados en un 23.4% de pacientes con IDDM dentro de los 6 primeros meses de la enfermedad, este porcentaje de creció a un 13.1% después de 6 meses y a un 10.3% después de 2 años.

Cabe hacer notar, sin embargo, que la frecuencia de autoanticuerpos contra antígenos tiroideos parece incrementarse con la edad en la población general.

5.5.3 Anormalidades inmunes mediadas por células.

En la tabla No. 5 se resumen algunas de las anomalías inmunes mediadas por células (CMI) en pacientes diabéticos insulino-dependientes.

Muchos investigadores han reportado disminución en el número total de linfocitos T en circulación determinados en pacientes con IDDM (los rangos van del 2 al 18%), sin embargo, el porcentaje de células T activadas en circulación, (medida como células T con receptor de interleucina-2 positivo o como células T positivas para antígenos HLA-DR), está elevado en pacientes con diabetes tipo 1. Un reporte describe un decremento en la producción de IL-2 por parte de los linfocitos T en pacientes con IDDM (Zier et al., 1984).

Otras actividades que han sido reportadas como anormales en diabéticos insulino-dependientes, incluyen linfocitos que reconocen antígenos pancreáticos, actividad fagocítica y blastogénesis en respuesta a insulina (Bierwolf et. al., 1987).

Reportes adicionales, describen incrementada reactividad de las células K (killer), que se traduce en aumentada citotoxicidad contra las células β (Negishi et. al., 1987).

Por otro lado, parece ser que el número de linfocitos B se encuentra normal en pacientes con IDDM; se han encontrado incrementos de estas células solo cuando ICA estuvo aumentado también. Se han notado igualmente, incrementado número de linfocitos B productores de inmunoglobulinas, es decir, se encuentran activados (Bierwolf et. al., 1987).

Un reciente reporte, describe los casos de 5 pacientes con IDDM de reciente diagnóstico, de los cuales se aislaron linfocitos de sangre periférica, que posteriormente fueron marcados con Indio 111 y reinyectados al mismo donador. En tres de los 5 pacientes, se localizaron linfocitos autólogos radiomarcados en el páncreas; esto fue detectado mediante exploración de emisión computarizada. Los resultados de este estudio, sugieren que en pacientes diabéticos tipo 1 los linfocitos tienden a migrar a los islotes.

Función Inmunológica	No. de pacientes	Actividad en pacientes IDDM relacionados con sujetos normales
Insulinitis	33	Presente en el diagnóstico en el 70%
Total de células T	120	Disminuido
Proporción OKT4/OKT8	107	Incrementado del 23-47%
Actividad de célula T	10	Incrementada 3 veces
Producción de IL-2	28	Disminuida 40%
Actividad fagocítica	10	Disminuida 35%
Actividad de célula K	98	Incrementada 24%
Citotoxicidad	11	Incrementada del 26-83%

Datos tomados de Drell D. W., y Notkins A. L., 1987.

Tabla No. 5
Inmunidad mediada por células en Diabetes Mellitus Tipo I.

Otro reporte muy significativo, fue el de un niño con diabetes en la fase aguda, del cual se obtuvieron linfocitos, que después fueron puestos en cocultivo, in vitro, con células de insulínoma humano, estos linfocitos destruyeron a las células del insulínoma, desafortunadamente, esta línea celular de insulínoma humano, no se puede conseguir muy fácilmente, razón por la cual no se pudo confirmar este hecho.

La actividad de las células T-supresoras de pacientes con IDDM se ha reportado como defectuosa, cuando se ha estimulado con Concanavalina A (con A) o con antígenos pancreáticos. En otro estudio, se observó, que la actividad de las células supresoras está relacionada con la etapa en la que se encuentra la enfermedad.

Ha sido demostrada también, función anormal de las células T-supresoras en sujetos no diabéticos que fueron HLA-DR3 y/o HLA-DR4 positivos, esto sugiere una regulación inmune anormal relacionada con antecedentes genéticos (Lohmann et, al., 1987).

Datos reunidos de diferentes investigaciones muestran que las anomalías mediadas por células (CMI) vuelven a su estado normal, pasando de 8 a 2 años después de comienzo de la enfermedad.

5.6 Anormalidades Inmunes tanto Humoral como Celular en recién nacidos de madres diabéticas.

Todas las anomalías inmunológicas mencionadas anteriormente, se van empeorando de manera seria en el embarazo de mujeres diabéticas, por lo que se afectará también el producto.

Tanto los anticuerpos anti-insulina, como los anticélulas β , fácilmente cruzan la placenta y es por eso, que han sido encontrados en circulación de recién nacidos, provenientes de madres diabéticas.

En particular, cuando los anticuerpos anti-insulina maternos alcanzan la circulación del feto, éstos enfrentan una situación inmunológica diferente. En mujeres diabéticas embarazadas, la insulina, en sí, es un producto administrado como terapia de sustitución una o dos veces al día, y está purificada y con una baja inmunogenicidad. Cuando los anticuerpos anti-insulina llegan a circulación fetal se enfrentan a un antígeno relativamente diferente. Interesantemente, en la circulación fetal la proporción molar entre antígeno/anticuerpo, varía conforme al tiempo de embarazo, habiendo un exceso de anticuerpos en el comienzo del embarazo, y se encuentra balanceada la proporción en los últimos meses del embarazo (Dotto et. al., 1987).

5.7 Observaciones Clínicas.

Un dato indirecto, en la IDDM, es su asociación con otros síndromos endocrinos autoinmunes, que incluyen, la enfermedad de Addison, artritis reumatoide y la tiroiditis de Hashimoto. Otra importante observación, es la de un estudio realizado en gemelos monocigóticos diabéticos, a los cuales se les trasplantaron páncreas de otros hermanos no concordantes y no diabéticos. Se reportó que hubo recurrencia de insulinitis y de diabetes en los gemelos con el trasplante, esto probablemente se deba a que aún mucho después de la primera manifestación de diabetes, el sistema inmune permanece con la capacidad de destruir islotes pancreáticos, si es que los apropiados determinantes antigénicos están presentes (Bosi et. al., 1985). Todas estas observaciones juntas proporcionan una fuerte evidencia que sugiere un proceso patológico autoinmune.

5.8 Anticuerpos contra la molécula de insulina en pacientes diabéticos controlados.

Se han observado, reacciones inmunológicas (especialmente alérgicas) a insulina, muy poco tiempo después de la terapia de sustitución con insulina exógena.

La producción de anticuerpos contra esta molécula, puede estar influida por: factores genéticos, grado de pureza y estado físico de la insulina, especies de origen, y modo de administración. Más del 50% de las personas diabéticas insulino-dependientes, poseen bajos títulos de anticuerpos anti-insulina antes de la iniciación de la terapia con insulina, la naturaleza de estos anticuerpos no está bien determinada aún, se dice que podrían haberse formado en contra de la insulina parcialmente degradada en el proceso de insulinitis o podría ser también, parte de un defecto genético autoinmune que remarcaría la patogénesis de la IDDM (Van Haeflen y W. Timon, 1989; McEvoy R. C. y F. Ginsberg-Fellner, 1985).

5.8.1 Factores genéticos.

Tanto los pacientes con IDDM y NIDDM desarrollan anticuerpos contra insulina, varios meses después de la terapia de sustitución.

La formación de estos anticuerpos, en esta fase de la enfermedad, está en parte, bajo el control de genes inmunes. Se han reportado pacientes que poseen alelos HLA-DR7 como individuos productores de altas cantidades de anticuerpos contra insulina. Mientras que, pacientes homocigotos para HLA-DR3, han demostrado bajos títulos de estos anticuerpos comparados con otros pacientes (Zühike et. al., 1987).

5.8.2 Pureza de la Insulina.

Preparaciones impuras de insulina, pueden contener otras moléculas, tales como, polipéptidos pancreáticos, proinsulina, péptido-C y componentes A y B. Estas preparaciones de insulina son fuertemente inmunogénicas, posiblemente, porque los anticuerpos contra estos constituyentes, tienen reacción cruzada con la insulina, además de que estimulan al sistema inmune, no específicamente. La introducción de preparaciones de insulina mejor purificada, conduce a títulos más bajos de anticuerpos anti-insulina.

5.8.3 Especies de las que se obtiene Insulina.

La insulina porcina y bovina difieren de la humana sólo en uno y tres aminoácidos respectivamente, lo cual explica probablemente, porque la insulina humana es menos inmunogénica que la porcina y ésta menos inmunogénica que la bovina.

Las combinaciones de insulina porcina y bovina son las más inmunogénicas. Mientras que, insulina sintética o proveniente de la recombinación de DNA, es la ideal, en muchos aspectos, pero aún este tipo de insulina puede desencadenar la producción de anticuerpos.

5.8.4 Modo de administración.

Pacientes que utilizan inyecciones de insulina temporalmente, (como es el caso de los pacientes con NIDDM que por razones de embarazo o infecciones, requieren insulina por corto plazo) pueden desarrollar altos títulos de anticuerpos, y esta situación puede dar lugar a reacciones de alergia o de resistencia inmune a insulina.

5.9 Complicaciones clínicas causadas por la utilización de insulina.

Los complejos de insulina-anticuerpo, han estado implicados en el desarrollo de lipoatrofia, microangiopatía, pobre control glucémico; debido a la alteración de la farmacocinética de la insulina, resistencia a la insulina y desarrollo de severas complicaciones en el embarazo de mujeres diabéticas (Matz Robert A., 1982).

5.9.1 Lipoatrofia.

Es la pérdida de tejido graso subcutáneo en los sitios de inyección con insulina, lo cual se hace aparente dentro de los primeros 3-6 meses de inicio del tratamiento, y es debido a la inflamación del tejido subcutáneo, se asume que la lipoatrofia es consecuencia de la formación de los complejos insulina-anticuerpo, en los lugares de aplicación de insulina. En años pasados, el 15% de los pacientes que utilizaban insulina convencional desarrollaban lipoa-

trofia, ahora desde la introducción de preparaciones de insulina purificada, la prevalencia de esta afección ha decrecido enormemente.

5.9.2 Microangiopatía.

Se ha sugerido, que los complejos insulina-anticuerpo también causan daño vascular, contribuyendo a las complicaciones de la diabetes (Faustman et. al., 1989).

COMPLICACIONES Y SEGUNDAS ENFERMEDADES

8. COMPLICACIONES Y SEGUNDAS ENFERMEDADES (Olson C., 1988; Olson C., 1986)

6.1 Coma cetoacidótico.

Sin duda alguna, la más importante y frecuente de las complicaciones de un diabético, es el coma cetoacidótico, el coma diabético genuino. La causa de la cetoacidosis que progresa hasta el coma, está íntimamente relacionada con la carencia absoluta o relativa de insulina. Deben también ser destacadas como características, la hiperglucemia y la acetoacidosis, debida a una combustión incompleta de la disponibilidad excesiva de ácidos grasos.

La concentración aumentada de glucosa en la sangre conduce a una hiperosmolaridad del espacio extracelular con la consiguiente pérdida de agua en las células. La hiperglucemia y la cetonemia determinan una diuresis osmótica y son la causa de la deshidratación extracelular.

Otros trastornos del metabolismo electrolítico pueden ser provocados por vómitos, diarreas y la baja ingestión de líquidos.

Como efecto de la acidosis, son característicos del coma cetoacidótico, la completa apatía del enfermo, y el típico olor a manzanas, de la acetona en su aliento. En general los reflejos están disminuidos o totalmente abolidos. Los globos oculares están blandos y el estado de la piel y de las mucosas indica una completa exicosis.

En la tabla número 6, se refiere, el diagnóstico diferencial frente a otros estados comatosos (hipoglucemia, coma hiperosmolar).

Es sabido que un enfermo comatoso que ha permanecido más de 12 horas sin tratamiento, tiene pocas probabilidades de supervivencia. En la práctica, cuando el diagnóstico diferencial frente a otros estados comatosos, ya citados, parece estar suficientemente claro, estableciéndose con seguridad el diagnóstico de coma diabético, se aconseja infundir 500 ml de líquido (p. ej., solución de cloruro sódico al 0.9%), así como inyectar inmediatamente por vía intravenosa e intramuscular 50 UI de insulina.

Igualmente importante es trasladar rápidamente al enfermo a la clínica, con una nota breve a cerca de las medidas ya tomadas.

6.2 Coma hiperosmolar no acidótico.

Frente a la grave obnubilación de la consciencia se halla en primer término, la deshidratación general con extrema elevación de la osmolaridad del suero. Por lo regular las cifras de glucemia son más altas que en el coma cetoacidótico. Esta forma de coma es relativamente rara y aparece preferentemente en diabéticos adultos hasta entonces no tratados. Se han descrito varias veces tras la infusión muy concentrada de soluciones de glucosa o bien después de administrar tiacidas, (ver tabla No. 8).

El tratamiento consiste en inyectar insulina y equilibrar el metabolismo hidroelectrolítico. En estos casos tiene importancia decisiva la administración de una solución electrolítica hipotónica.

	Coma hiperglucémico cetoacidótico	Coma hiperosmolar	Shock hipoglucémico
Datos hemáticos	Hiperglucemia	Hiperglucemia	Hipoglucemia
Datos urinarios	Glucosa +++	Glucosa +++	Glucosa -
Síntomas gula	Reflejos disminuidos o abolidos, olor a acetona (a manzanas)	Tendencia a las convulsiones generalizadas	Tendencia a las convulsiones generalizadas
Otros síntomas	Exicosis, vómitos, atonía gastrointestinal, poliuria	Exicosis Poliuria	
Personas afectadas con mayor frecuencia	Diabéticos que se inyectan insulina (a menudo jóvenes)	Diabéticos de mayor edad que no necesitan insulina.	Diabéticos que se inyectan insulina

Tabla No. 6 Diagnóstico diferencial de los estados comatosos (Olson C., 1986).

6.3 Lactoacidosis.

En los últimos años se han descrito lactoacidosis en diabéticos, que de momento se han atribuido al tratamiento con biguanidas. Mientras tanto, se ha demostrado que si bien la administración de biguanidas puede favorecer el origen de la lactoacidosis, ésta puede aparecer sin que se administren los derivados de la guanidina. Por lo regular la condición previa para una situación de shock hipotenso o bien una insuficiencia renal, más frecuentes en los diabéticos que en los no diabéticos. Son características las altas concentraciones de la lactoacidemia, con cifras de piruvato relativamente bajas, el cociente lactato-piruvato, que normalmente es de 10:1, está en tales enfermos esencialmente elevado. Se encuentran cifras de 30 hasta 60:1. Es poco todavía lo que se sabe acerca de los mecanismos patogénicos.

6.4 Situaciones de Stress.

(infecciones, operaciones, anestesia)

Bajo esta clasificación se comprenden las situaciones que pueden influir nocivamente sobre el estado metabólico del enfermo.

Durante las situaciones de tensión de cualquier tipo se produce mayor eliminación de catecolaminas. Con ello se eleva la glucogenólisis. Paralelamente cursa una secreción aumentada de glucocorticoides en la corteza suprarrenal que refuerza la gluconeogénesis. Simultáneamente disminuye la sensibilidad periférica a la insulina. Según Forsham puede admitirse que la administración de 5 mg de hidrocortisona al día a un diabético joven aumenta las necesidades de insulina en unas 10 UI. Si se considera que en situaciones de stress extremadas se movilizan por las suprarrenales, 250 mg de hidrocortisona, podría alcanzarse teóricamente un requerimiento aumentado de insulina de 500 UI. Pero esto rara vez debe ocurrir, aunque el ejemplo muestra por lo menos hasta qué punto se elevan las necesidades de insulina con situaciones de stress de cualquier clase y el empeoramiento que puede sufrir el estado metabólico del paciente.

6.4.1 Sobrecargas psíquicas y corporales.

Aún cuando la importancia de los efectos de tensión psíquicos no deba ser supervalorada, no cabe duda alguna de que las excitaciones, el miedo y los estados de tensión pueden obrar en breve plazo muy perjudicialmente sobre el proceso metabólico, precisamente en los diabéticos tipo I, por déficit de insulina. Sin embargo, nunca podrá reconocerse una alteración psíquica como causa de una diabetes.

Naturalmente, las sobrecargas corporales también producen oscilaciones, del metabolismo. Por lo regular, puede afirmarse, que en el trabajo físico, se quema más glucosa y que mejora la situación metabólica del diabético, en tanto que el reposo obra en sentido contrario.

Pero las sobrecargas corporales extremadas conducen al agotamiento e indirectamente también a la alteración psíquica del enfermo pueden provocar transitoriamente lo contrario.

Fundamentalmente hay que advertir al enfermo la conveniencia de reducir la dosis de insulina antes de realizar esfuerzos físicos. Cuando la sobrecarga corporal se produce inesperadamente, es decir, después de haberse inyectado la insulina, deben nivelarse las mayores necesidades de glucosa con el correspondiente aumento del aporte alimentario.

6.4.2 Infecciones.

No cabe duda alguna de que los diabéticos están más expuestos a las infecciones que los no diabéticos. Esto rige de un modo especial para el diabético mal regulado o hasta entonces no tratado.

Con extraordinaria frecuencia aparecen pielonefritis y se observan también con mayor frecuencia dermatopatías. Esta tendencia a la infección del diabético incorrectamente tratado no contradice el hecho de que incluso con una buena regulación esté alterada la curación de las lesiones. También las neumonías, las colangitis, las meningitis y otras enfermedades infecciosas tienen el mismo pronóstico que en los no diabéticos, ya que complicaciones adicionales o una deficiente regulación metabólica pueden perturbar el curso de la enfermedad.

Otro problema lo constituye el hecho de que una infección, en particular, una enfermedad hiperpirética, dificulta fundamentalmente la regulación del metabolismo. En tales casos hay que pasar del tratamiento oral al insulínico. Esto es absolutamente necesario cuando aparece cetonuria.

En general es posible cambiar de nuevo al antidiabético oral una vez ha remitido la enfermedad. La falsa sentencia de que, quien se infecta una vez insulina deberá inyectarse siempre insulina, se puede llevar precisamente en estos casos hasta el absurdo. Si los enfermos con un notable desequilibrio metabólico durante una infección no se inyectasen insulina, el peligro de un coma diabético y la probabilidad de tener que inyectarse insulina continuamente serían mayores que si la insuficiente producción endógena de insulina durante la fase catabólica fuese compensada transitoriamente con la inyección de insulina extraña. Es lógico que la mayoría de los diabéticos que han sido regulados inicialmente deben inyectarse también insulina más adelante; sólo que en este caso el paciente confunde a menudo causa y acción: estos enfermos no deben continuar inyectándose insulina porque hayan empezado haciéndolo, sino que comenzaron a inyectarse insulina porque la necesitaban (Eberhardt et. al., 1985).

6.4.3 Anestesia y operación.

En la preparación para la operación, en la anestesia del diabético surgen problemas que, sin embargo, tampoco son tan graves como a menudo se afirma. En la anestesia debe reducirse al mínimo el peligro de anoxia. Por esta razón se dará a menudo preferencia a la anestesia local, aunque puede recurrirse también, sin más, a los modernos narcóticos. El éter y el cloroformo, contraindicados en los diabéticos, apenas se usan ya. Desde luego, sigue habiendo situaciones en las que sin tener en cuenta en momentáneo estado metabólico del diabético, este debe ser operado con urgencia. Se requiere entonces la estrecha

colaboración entre anestesiólogos, cirujanos e internistas, con el fin de lograr con la mayor rapidez una buena regulación metabólica. En cierto sentido, sirven aquí las mismas normas que en el tratamiento del coma diabético.

En la preparación de los diabéticos que no deben ser operados de inmediato, se tomarán naturalmente en consideración las necesidades individuales. Por otro lado, existe precisamente en tales casos la posibilidad de establecer ciertas reglas para el tratamiento, aun cuando solamente sean reglas aproximadas. Los tres puntos más importantes en la preparación de los diabéticos para la operación son los siguientes:

- a) Obtención de un estado metabólico lo más nivelado posible, sin cetoacidosis, pero también sin hipoglucemia.
- b) Consideración y tratamiento de las complicaciones diabéticas o segundas enfermedades, por ejemplo, micro y macroangiopatías, o lesiones hepatorrenales.
- c) Fijación del momento más adecuado para la operación (por experiencia, preferiblemente a primeros de semana y por la mañana).

6.5 Enfermedades Vasculares.

El destino del diabético está determinado en medida creciente por la aparición, localización y cuantía de la angiopatía diabética. Mientras que antes del descubrimiento de la insulina morían, la mayor parte de los diabéticos en coma diabético, esta complicación ocupa numéricamente un lugar secundario; el diabético está amenazado, ante todo, por el corazón, los riñones y las extremidades. Además, y con respecto a la capacidad de trabajo y rendimiento de un diabético, son de temer las lesiones de los ojos a consecuencia de la retinopatía que origina, a veces, ceguera.

6.5.1 Patogenia y curso de la microangiopatía.

Se ha considerado conveniente clasificar las angiopatías que padecen los diabéticos en micro y macroangiopatías (ver figura No. 14). Las lesiones de los pequeños vasos, se localizan, en el diabético, e la retina, en los riñones, y en los vasa nervorum, con la consiguiente aparición de retinopatía, de glomerulosclerosis y, posiblemente, neuropatía. Sin embargo, hay que saber que se alteran también, al mismo tiempo, los vasos de la piel, musculatura, conjuntiva, placenta, esqueleto y de otros órganos, mientras que otros territorios vasculares, como los del tejido adiposo, quedan curiosamente indemnes de estas alteraciones específicas de la diabetes.

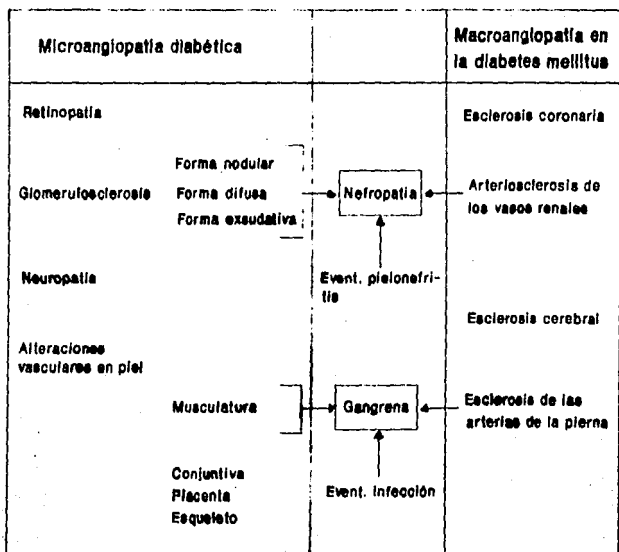


Figura No. 14 Relaciones entre diabetes mellitus y sistema vascular (Olson C., 1988).

6.5.2 Retinopatía y glomerulosclerosis.

Una peculiaridad de las alteraciones de los capilares retinianos la constituyen los microaneurismas. Por lo demás, la exploración del fondo de ojo ofrece la única posibilidad de observar, sin una intervención especial en vida, el origen y el curso de la microangiopatía. Esto tiene también importancia en tanto que las alteraciones retinianas aparecen (en comparación acaso con la glomerulosclerosis) con especial precocidad y permiten el diagnóstico de una microangiopatía incipiente. En un grupo de diabéticos no seleccionados hay que contar con una frecuencia de la retinopatía del 25% aproximadamente. En general esta enfermedad se divide en tres estadios:

Estadio I. Aparición de microaneurismas

Estadio II. Aparición adicional de pequeñas hemorragias y de focos de degeneración lipóide.

Estadio III. Retinopatía proliferante con multiplicación de los vasos retinianos, hemorragias del cuerpo vítreo y riesgo de ceguera.

La retinopatía empieza casi siempre antes de la glomerulosclerosis. Es muy probable, pues, que una "nefropatía" no sea una glomerulosclerosis cuando no se comprueben al mismo tiempo en el fondo de ojo alteraciones en el sentido de una retinopatía.

6.5.3 Polineuropatía diabética.

Además de los problemas causados por la hipoglucemia y sus consecuencias, en la diabetes mellitus los problemas neurológicos son planteados predominantemente por la polineuropatía diabética. Esta debe ser diferenciada de los síntomas a menudo notables por la parte de la periferia sensitiva y neuromuscular al comienzo de la diabetes. El prurito, el ardor cutáneo, las neuralgias, mialgias, calambres de las piernas y fasciculación muscular son características manifestaciones inmediatamente relacionadas con el trastorno metabólico diabético.

Las estimaciones de la frecuencia de la polineuropatía difieren considerablemente. Hasta el 50% de los diabéticos pueden presentar ligeras alteraciones en el sentido de debilitaciones de los reflejos y ocasionalmente dolores en las extremidades.

6.5.4 Gangrena diabética.

La gangrena diabética se caracteriza precisamente por ser palpable el pulso del pie, es decir, que la irrigación de las arterias de la extremidad contribuya adicionalmente a la anoxia del tejido, y con ello, al origen de una gangrena. Con la predisposición que un diabético mal regulado tiene hacia la infección se desarrolla entonces con frecuencia una gangrena húmeda. Para la profilaxis de la peligrosa afección poseen una importancia decisiva los cuidados del pie del diabético. Aunque son pocos los ancianos que fallecen inmediatamente después de una gangrena diabética, no ha dejado de seguir siendo muy elevada la cifra de las amputaciones de pierna.

8.6 Otras enfermedades y complicaciones en la diabetes mellitus.

A continuación se describirán brevemente algunas enfermedades y trastornos que en los diabéticos aparecen con mayor frecuencia y que son importantes.

6.6.1 Enfermedades oculares.

La complicación ocular más importante es la ya estudiada retinopatía diabética. En esta enfermedad apenas existen dificultades de diagnóstico diferencial, puesto que los característicos microneurismas sólo pueden aparecer ocasionalmente en otras enfermedades (anemia perniciosa, anemia drepanocítica, hipercorticismos). La importancia de la retinopatía crece continuamente, puesto que ésta depende en gran parte de la duración de la diabetes manifiesta y toda vez que muchos diabéticos apenas tienen unas perspectivas de vida inferiores a las de los sujetos no diabéticos.

Además de la retina, el cristalino también sufre determinadas alteraciones características en los diabéticos. Existen anomalías de la refracción, relacionada con la situación metabólica, otra afección es la llamada catarata, de la cual se distinguen 2 tipos: la catarata metabólica y la senil. Se da el nombre de catarata metabólica a la forma de catarata gris que aparece preferentemente en sujetos jóvenes con una diabetes mal controlada. Todos los autores están de acuerdo en que esta forma de catarata aparece muy rara vez cuando se regula bien la diabetes.

Por el contrario, la catarata senil en los diabéticos no se distingue de la observada en los no diabéticos. Sin embargo, se dice que la catarata senil aparece con mayor frecuencia en los diabéticos que en las personas con metabolismo normal.

Si se considera como una complicación diabética característica el depósito de glucógeno en el epitelio pigmentario en la cara posterior del iris y la despigmentación que se produce. Se describe además la rubeosis del iris, en la que en la cara anterior del iris tiene lugar una neoformación de vasos. No rara vez resulta de ello un glaucoma cuando se produce un trastorno del drenaje del humor acuoso. Esta afección está casi siempre asociada en los diabéticos con la aparición de la retinopatía proliferante.

6.6.2 Dermatopatías.

No está todavía aclarado por qué en la piel de los diabéticos se extienden con frecuencia las infecciones, cuando se tienen altas cifras de glucemia. No obstante, se ofrece como explicación de este hecho el alto contenido en glucosa de la piel y el sudor de los diabéticos y el constituir este hidrato de carbono el medio nutritivo ideal para diversas bacterias y hongos. Sin embargo, esta opinión no ha sido aceptada de modo general. Parece existir más bien una disminución de la resistencia frente a las infecciones. Hay que destacar, que los diabéticos bien compensados no están expuestos tampoco en mayor grado que otras personas a las afecciones de la piel.

En esencia, en la diabetes no compensada o no diagnosticada se observan piodermitis y micosis. El tratamiento tiene lugar de la manera habitual, con la aplicación local de antibióticos o sustancias antimicóticas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 7.1 La diabetes mellitus, es un desorden metabólico causado por la masiva destrucción de células β . Se divide en dos grandes grupos la IDDM y la NIDDM, ambas de origen hereditario, pero hasta ahora, se ha encontrado que solo la IDDM está relacionada con los genes del MHC.
- 7.2 Los genes del MHC más fuertemente asociados con la IDDM son: HLA-DR3 y HLA-DR4, y son mayormente susceptibles los individuos heterocigotos (HLA-DR3/HLA-DR4), que los homocigotos (HLA-DR3/DR3 ó HLA-DR4/DR4).
- 7.3 Otros genes del MHC encontrados en esta asociación son: HLA-B8, HLA-Bw15, mientras que los genes: HLA-A3, B7, Dw2 y DRw2 son los que nunca se han encontrado relacionados con IDDM, por lo que se dice que son genes de protección para diabetes mellitus tipo I.
- 7.4 La falta de insulina, no sólo afecta el metabolismo de los carbohidratos, también se ven alterados el metabolismo de los lípidos y el de las proteínas.
- 7.5 El MHC juega un papel muy importante en el control de la respuesta inmune; tanto antígenos de clase I como de clase II, están involucrados en procesos de reconocimiento de células propias y extrañas. Un desequilibrio en la expresión de estos genes puede desencadenar una enfermedad autoinmune, como la IDDM.
- 7.6 La producción de IFN- γ y TNF por parte de células T activadas, hace que las células β muestren hiperexpresión de moléculas MHC de clase II, lo cual conduce a la destrucción de las mismas.
- 7.7 Los virus mayormente relacionados con brotes de IDDM han sido; el virus Coxsackie B-4 y el virus de la rubéola, los cuales probablemente afecten en alguna forma los constituyentes de la membrana de las células β , convirtiéndolas en inmunogénicas.
- 7.8 Se han encontrado diferentes anomalías en el funcionamiento, tanto de linfocitos T como B, y marcada citotoxicidad contra células β .
- 7.9 La presencia de autoanticuerpos ICA e ICSA, inclusive años antes de la manifestación clínica de la IDDM, puede servir como prueba de diagnóstico para predecir, el posterior desarrollo de esta enfermedad y empezar a tomar las medidas necesarias para el tratamiento.

REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

- Auffray, Charles, Joane Kuo, Robert DeMars y Jack L. Stromminger. A Minimum of Four Human Class II α -chain Genes are Encoded in the HLA Region of chromosome 6. *Nature*. 1983. 304: 174-176
- Badenhoop, K., G. Schwartz, J. Trowsdale, V. Lewis, K.H. Usadel, E.A.M. Gale y G.F. Bottazzo. TNF- α Gene Polymorphisms in Type I (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia*. 1989. 32 (7): 445-448
- Bailey, J. Clifford y Caroline Day. Traditional Plant Medicines as Treatments for Diabetes. *Diabetes Care*. 1989. 12 (8): 553-564
- Bair, J.D., A. J. Bone y R. Walker. MHC Antigen Expression in the Pancreas. *Nature*. 1987. 329: 493-494
- Beck, Stephan y Barclay G. Barrell. Human Cytomegalovirus Encodes a Glycoprotein Homologous to MHC class-I Antigens. *Nature* 1988. 331: 269-272
- Bellanti, Joseph A. Immunología. 2a. ed. edit. Interamericana. México. 1981. p. 485-530
- Bergua, M., J. Solé, G. Marion, M. C. Perez, A. Recasens, J. Fernández, R. Casamitjana y R. Gomís. Prevalence of Islet Cell Antibodies, Insulin Antibodies and Hyperglycaemia in 2291 School Children. *Diabetologia*. 1987. 30: 724-726
- Bernhard, Eric J., T. Vanelli Ai-xan Le., R. John, M. Holterman, Kevin T. Hogan, Peter Parham y V. H. Engelhard. The Ability of Cytotoxic T Cells to Recognize HLA-B7 Antigens Expressed on Murine Cells Correlated with Their Epitope Specificity. *J. Immunol.* 1987. 139 (11): 3614-3621
- Berthoud, H. R. The Relative Contribution of the Nervous System, Hormones and Metabolites to the Total Insulin Response During a Meal in the Rat. *Metabolism*. 1984. 33 (1): 18-25
- Bhagavan, N. V. Bioquímica. 2a. ed. edit. Interamericana. México. 1984. p. 262-269
- Bierwolf, B., H. J. Verlohren, D. Lohmann, E. F. Lampeter y J. Krug. A Follow-up Study of Cell-mediated Cytotoxicity and Beta Cell Function in Type I Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 363-367

- Bjerkman, P. J., M. A. Saper, B. Samraoui, W. S. Bennet, J.L. Strominger y D. C. Wiley. The Foreign Antigen Binding Site and T Cell Recognition Regions of Class I Histocompatibility Antigens. *Nature*. 1987. 329: 512-518
- Bosl, E., A. Secchi, J. Traeger, J. M. Dubernard, P. M. Piatti y G. F. Bottazzo. Humoral Islet Cell Autoimmunity in Type 1 Diabetic Patients after Pancreatic Transplantation. *Diabetes Suppl*. 1985. 34 (1): 178
- Brown, F. M., M. Kamalosh, Sesh Andri y S. L. Rabinowe. Anti-adrenal Medullary Antibodies in IDDM Subjects and Subjects at High Risk of Developing IDDM. *Diabetes Care*. 1988. 11 (1): 30-33
- Brown, Florence M., Mark Zuckerman, Sharon Longway y Steven L. Rabinowe. Adrenal Medullary Fibrosis in IDDM of Long Duration. *Diabetes Care*. 1989. 12: 494-497
- Buck, C.A. y A.F. Horwitz. Cell Surface Receptors for Extracellular Matrix Molecules. *Annu. Rev. Cell Biol*. 1987. 3: 179-206
- Cairns, J. S., J. M. Curtsinger, G. A. Dahl, A. B. J. Freeman y F. H. Bach. Sequence Polymorphism of HLA-DRB, Alleles Relatin to T-cell-recognized Determinants. *Nature*. 1985. 317: 166-168
- Calman, Andrew F. y Peterlin B. Matija. Mutant Human B Cell Lines Deficient in Class II Major Histocompatibility Complex Transcription. *J Immunol*. 1987. 138 (7): 2489-2495
- Cox, J. Nancy y Graeme I. Bell. Disease Associations. Chance, Artifact, or Susceptibility Genes?. *Diabetes*. 1989. 38: 947-950
- Davidson, H. W., M. Peshavaria y J.C. Hutten. Characterisation of a Calcium-dependent Acidic Endopeptidase from Insulin Secretory Granules Involved in Proinsulin Processing. *Biochem. J*. 1987. 264: 279-286
- Deschamps, I., M.D Blanc, Helène Marie, H. Lestradet y J. Hors. A Gm Haplotype Study in Relation with HLA-DR in 155 Insulin-dependent Diabetic Patients and Their Affected and non Affected Siblings. *Exp. Clin. Endocrinol*. 1987. 89 (3): 325-332
- Devlin, J.G. Insulin Immunology in Mono-component Insulin Treated Patients. *Diabetologia*. 1987. 30: 225

- Dotta, I., P. Gargiulo, C. Tiberti, A. Pachi, F. Falluca, D. Andreani y U. Di Marlo. Humoral and Cellular Immune Abnormalities in Neonates of Diabetic Mothers: Any Pathological Role? *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987 89 (3): 333-339
- Drell, D. W. y A. L. Notkins. Multiple Immunological Abnormalities in Patients with Type I (insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1987. 30: 132-143
- Eberhardt, M. S., C. W. Slemenda, A. L. Drash y R.W. Atchinson. Reported Infections and the Onset IDDM. *Diabetes Suppl.* 1985. 34 (1): 134
- Fain, John N. Insulin Secretion and Action. *Metabolism.* 1984. 33 (4): 672-678
- Fatani, H. H., S. A. Mira, A. G. Elzubier, O. A. Shobokshi y S. Selchouk. HLA Specificities Associated with Saudi Arabian Type I and Type II Diabetics. *Diabetes Suppl.* 1986. 35 (1): 150
- Faustman, Denise, George Eisenbarth, John Daley y James Breitmeyer. Abnormal T-lymphocyte Subsets in Type I Diabetes. *Diabetes.* 1989. 38: 1462-1468
- Federlin, K., A. Otten y K. Helmke. Islet Cell Antibodies and Viral Infections. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 368-374
- Festenstein, H., J. Awad, G. A. Hitman, S. Cutbush, A. V. Groves, P. Casell, W. Ollier y J. A. Sachs. New HLA DNA Polymorphisms Associated with Autoimmune Diseases. *Nature.* 1986. 322: 64-67
- Festenstein, H. y P. DEmant. Imunogenética fundamental. Biología y aplicaciones clínicas del HLA y H-2. edit. El Manual Moderno. México. 1981. p. 23, 25, 242, 257-259
- Gaines, K. L. y G. L. Wilson. Factors Affecting the Tropism of the D Variant of EMC Virus. *Diabetes Suppl.* 1985. 34 (1): 135
- Ganong, William. F. Fisiología Médica. 9a. ed. edit. El Manual Moderno. México. 1984: 278-297
- Given, B.D., R. M. Cohen, S.E. Shoelson, B. H. Frank, A. H. Rubenstein y H.S. Tager. Biochemical and Clinical Implications of Proinsulin Processing Intermediates. *J. Clin. Invest.* 1985. 76: 1398-1405
- Gonwa, T. A., J. P. Frost y R. W. Karr. All Human Monocytes Have the Capability of Expressing HLA-DQ and HLA-DP Molecules upon Stimulation with Interferon- γ . *J. Immunol.* 1986. 137 (2): 519-524

- Gordon, Lee Benjamin. Lo esencial de la Inmunología. 2a. ed. edit. El Manual Moderno. México. 1985. p. 236-237.
- Gorski, Jack y Bernard Mach. Polymorphism of Human Ia Antigens: Gene Conversion Between Two DRB loci Results in a New HLA-D/DR Specificity. *Nature*. 1986. 322: 67-70
- Gras, J. Los mecanismos de homeostasis inmunológica y el desequilibrio inmunológico. edit. Barcelona. Barcelona 1979. p. 186-189
- Groop, Leif, Aaro Miettinen, Per-Henrik Groop, Seppo Meri, Saija Koskimies y Gian Franco Bottazzo. Organ Specific Autoimmunity and HLA-DR Antigens as Markers for β -cell Destruction in Patients with Type II Diabetes. *Diabetes*. 1986. 37: 99-103
- Harrison, Leonard C., Iain L. Campbell, J. Allison y J.F.A.P. Miller. MHC Molecules and β -Cell Destruction. Immune and Nonimmune Mechanisms. *Diabetes*. 1989. 38: 815-818
- Harper, Harold A. Robert K. Murray, Peter A. Mayes, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell. Bioquímica de Harper. 11a. ed. edit. El Manual Moderno. México. 1988. 713 p.
- Helmke, B., D. Michaelis, W. Hildmann, K.V. Richter y K. D. Kohnert. Complement-dependent Antibody Mediated Cytotoxicity (C' AMC) in Patients with Newly Diagnosed Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 375-382
- Hood, Leroy E., Irving L. Weissman, William B. Wood, B. William y John H. Wilson. Immunology. 2a. ed. edit. Benjamin Cummings. U.S.A. 1984. p. 202.
- Horváth, Mária, Mária Varsányi, Nóra Jovanovich, Zsuzsa Rózsa y I. Balázs. Immune Reactions in Patients with Type I and with Type II Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 354-362
- Hurley, Katovich Carolyn., P. Gegersen, N. Steiner, J. Bell y R. Hartzman. Polymorphism of the HLA-D Region in American Blacks. *J. Immunol.* 1988. 140 (3): 885-892
- Hutton, J. C. Calcium Binding Proteins and Secretion. *Cell Calcium*. 1986. 7: 339-352
- Hutton, J. C. The insulin secretory granule. *Diabetologia*. 1989. 32 (5): 271-281

- Iwatani, Y., H. C. Gerstein, M. Itaka, V. Row y E. Volpé. Thyrocyte HLA-DR Expression and Interferon Production in Autoimmune Thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1986. 63 (3): 695-707
- Kaufman, J. F. y Jack L. Strominger. HLA-DR Light Chain Has a Polymorphic N-terminal Region and a Conserved Immunoglobulin-like C-terminal Region. *Nature*. 1982. 297: 684-687
- Klein, Jan. Immunology. The science of self-nonself discrimination. edit. John Wiley & Sons. U.S.A. 1982. p. 270-309
- Klötting, Ingrid y O. Stark. Genetic Studies of IDDM in BB Rats. The Incidence of Diabetes in F2 and First Backcross Hybrids Allows Relation of the Recessive Hypothesis. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 312-318
- Klusek, Halminton Helen y Rose Minnie Bewen. Diagnóstico Clínico. edit. Nueva Interamericana. México. 1985. p. 192-195; 275-278
- Knospe, S., Erik Köhler y Ingrid Klötting. Cell-mediated Immune Reactions Against Islets of Langerhans in Diabetes-prone BB-rats. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 290-298
- Koga, T., M. Nakayama, Y. Niho y R. Tokaki. Protection of EMC-D Virus Induced Diabetes Mellitus (DM) by *Corynebacterium parvum* (CP). *Diabetes Suppl.* 1985. 34 (1): 68
- Kutter, Beate, S. Schonidt, Ingrid Klötting y O. Stark. In Vitro and in Vivo Behaviour of Rat Islets of Langerhans Treated with MHC Antisera and Complement. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 283-289
- Laguna, J. y Enrique P. Garza. *Bioquímica*. 3a. ed. edit. La Prensa Médica Mexicana. México. 1981. 826 p.
- Levine, R. Historical Development of the Theory of Pancreatic Diabetes. *Diabetes*. 1989. 38 (:): 123-128
- Lindgren, F., G. Dahlquist, S. Efendic, E. Möller, B. Persson, B. Thalme y M. Landin Olsson. Glucose Induced Insulin Response and Insulin Sensitivity is not Related to HLA-type but to Age in Young Siblings of Type 1 (Insulin-dependent) Diabetic Patients. *Diabetologia*. 1987. 30: 727-732
- Lohmann, D., E. Lampeter, J. Krug, B. Bierwolf y H. J. Verlohren. Defects of Cellular Suppressor Function in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 340-344

- Ludwing, S. M. y J. Dean. Insulin Receptor Antibodies in Children with Newly Diagnosed Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). *Diabetes Suppl.* 1986. 35 (1): 188.
- Luft, R. Oskar Minkowski: Discovery of the Pancreatic Origin of Diabetes, 1889. *Diabetologia.* 1989. 32 (7): 399-401
- Macarulla, José M., Félix M. Goñi. Bioquímica Humana. edit. Reverté. España. 1985. 516 p.
- Maclaren, N. K., G. Horne, R. P. Spillar, H. Barbour, D. Harrison y J. Duncan. Islet Cell Autoantibodies (ICA) in U.S. School Children. *Diabetes Suppl.* 1986. 34 (1): 84
- Maclaren, N. K. y W. J. Riley. Inherited Susceptibility to Autoimmune Addison's Disease in Linked to Human Leukocyte Antigens DR3 and/or DR4, Except, When Associated with Type I Autoimmune Polyglandular Syndrome. *J. of Clin. Endocrinol. and Metabolism.* 1986. 62 (3): 455-459
- Maclaren, N. K., W. E. Winter y W. García. Inherited Susceptibility to IDDM is Associated with HLA-DE1, DR3, DR4 and DR8, While DR2 and DR5 are Protective. *Diabetes Suppl.* 1986. 35 (1): 148
- Manos, Michele, C. Strange, D. Bugawan, G. Horn y H. Erlich. HLA-D Region DNA Polymorphism: Markers for Genetic Predisposition to IDDM. *Diabetes Suppl.* 1985. 34 (1): 79
- Margni, Ricardo Anibal. Inmunología e Inmunquímica. 3a. ed. edit. Panamericana. Buenos Aires. 1982. p. 82
- Matz, Robert. More on the Role of Insulin in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetologia.* 1987. 30: 226
- McEvoy, R. C., L. Z. Cooper, P. Rubinstein, B. Fedun y Fellner F. Ginsberg. Type I Diabetes Mellitus (IDDM) and Autoimmunity in Patients with Congenital Rubella Syndrome (CRS): Increased Incidence of Insulin Autoantibodies. *Diabetes Suppl.* 1986. 35 (1): 187
- McEvoy, R. C. y F. Ginsberg-Fellner. Anti-insulin Antibodies (AIA) at Diagnosis and During the Development of IDDM in Children. *Diabetes Suppl.* 1985. 34 (1): 67
- Miller, Geraldine G., M. S. Pollack, L. J. Nell y James W. Thomas. Insulin-specific Human T Cells. *J. Immunol.* 1987. 139 (11): 3622-3629

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Millward, B. A., K. L. Welsh, R.D.G. Leslie, D. A. Pike y A.G. Demaine. T Cell Receptor Beta Chain Polymorphism are Associated with Insulin-dependent Diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 1987. 70: 152-157
- Mocchegiani, Eugenio., Massimo Boemi, Paolo Fumelli y Nicola Fabris. Zinc-dependent Low Thymic Hormone Level in Type I Diabetes. *Diabetes.* 1989. 38: 932-937
- Naguet, Philippe, Janet Ellis, Dita Tibensky, Anne Keshole, Baghirath Singh, R. Hodges y L. Delovitch. T Cell Autoreactivity to insulin in Diabetic and Related Non-diabetic Individuals. *J. Immunol.* 1988. 140 (8): 2569-2578
- Negishi, Kiyohiko, Nancy Waldeck, G. Chandy, B. Buckingham, Ann Keishnar, Lynda Fisher, Sudhir Gupta y A. M. Charles. Natural Killer Cell and Islet Killer Cell Activities in Human Type I Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987. 89 (3): 345-353
- Newman, B., J. V. Selby, M. C. King, C. Siemenda, R. Fabsitz y G. D. Friedman. Concordance for Type II (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus in Male Twins. *Diabetologia.* 1987. 30: 763-768
- Niederwieser, Dietger., Josef Auböck, Jakob Troppmaier, M. Herol, Gerold Schler, Gunther Boeck, Johannes Lotz, Peter Fritsch y Christoph Huber. IFN-mediated Induction of MHC Antigen Expression on Human Keratinocytes and its Influence on in Vitro Alloimmune Responses. *J. Immunol.* 1988. 140 (8): 2556-2564
- Ohno, S. The Original Function of MHC Antigens as the General Plasma Membrane Anchorage Site Organogenesis-Directing Proteins. *Immunol. Rev.* 1977. 33: 59-87
- Olson, Charles O. Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. 2a. ed. edit. Raven Press. U.S.A. 1988. p. 333
- Olson, Charles O. Diabetes Mellitus, Diagnóstico y Tratamiento. edit. Científica. México. 1988: 233-250
- Orcí, L. The Insulin Cell: Its Cellular Environment and How it Processes (pro)insulin. *Diabetes/Metab. Rev.* 1986. 2: 71-106
- Owerbach, David., Bruno Hägglöf, Ake Lernmark y Gösta Holmgren. Susceptibility to Insulin-dependent Diabetes Defined by Restriction Enzyme Polymorphism of HLA-D Region Genomic DNA. *Diabetes.* 1984. 33: 958-964

- Pontesilli, O., Patrizia Carotenuto, L. S. Gazda, P. F. Pratt y S. J. Prowse. Circulating Lymphocyte Population And Autoantibodies in Non-obese Diabetic (NOD) Mice: a Longitudinal Study. Clin. Exp. Immunol. 1987. 70: 84-93
- Pontesilli, O., P. Chase, M. Herberger y A. Hayward. Activated T Cells & T Cell Subsets in Type I Diabetes. Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 67
- Pontirolli, A. E., A. Calderara, F. Capra, B. Fattor, M. T. Illeni y G. Pozza. HLA Phenotype and Secondary Failure to Oral Hypoglycaemia Agents. Diabetologia. 1987. 30: 224-225
- Pozzilli, P., P. Arduini, N. Visalli, J. Sutherland, M. Pezzella, C. Galli, S. G. Corradini, L. Biasio, E. A. M. Gale y D. Andreani. Reduced Protection Against Hepatitis B Virus Following Vaccination in Patients with Type I (insulin-dependent) Diabetes. Diabetologia. 1987. 30: 817-819.
- Pozzilli, P., E.A.M. Gale, N. Visalli, M. G. Baronni, P. Beales y D. Andreani. Immune Response to Influenza Vaccination in Diabetic Patients. Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 179
- Prud'homme, Gerard J., Abraham Fuks, R. D. Guttman y Eleanor Colle. T cell Mediated Autoimmunity in insulin-dependent Diabetes Mellitus. (IDDM). Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 67
- Quenette, L., W. Binger y G. Manganaro. Prevalence of Islet Cell Antibodies in Different Population Using the Diamune ICA Test. A Multi-center Study. Diabetes Suppl. 1986. 35 (1): 188
- Rabinowe, S. L., K. L. George and R. Jackson. Lymphocyte Abnormalities in Individuals Prior to Overt DM or at Risk for Type I DM Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 69
- Rabinowe, S. L., K. L. George, R. Longhlin y J. S. Soeldner. Predisposition to Type I Diabetes and Organ Specific Autoimmunity in Congenital Rubella: T Cell Abnormalities in Young Adults. Diabetes Suppl. 1986. 35 (1): 187
- Raghu, P., C. Johnston, J. C. Beard, R. Bergman, D. K. McCulloch y J. P. Palmer. Reduced Insulin Sensitivity in Nondiabetical HLA-identical Siblings of Insulin-dependent Diabetic Subjects. Diabetes. 1985. 34: 991-994
- Rayfield, E. J. y K. J. Kelly. A Direct Mechanism by Which Rubella Virus Impairs Insulin Secretion. Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 68

- Research International Group. Diabetes Epidemiology. Evaluation of Epidemiology and Immunogenetics of IDDM in Spanish-and Portuguese-Heritage Registries. A Key to Understanding the Etiology of IDDM. Diabetes Care. 1989. 12 (7): 487-493
- Riley, W., C. Hitchcock, A. Alamo y H. Barbour. Islet Cell Autoantibodies (ICA) in "Prediabetes" Metabolic and Immunologic Studies. Diabetes Suppl. 1986. 34 (1): 85
- Roitt, Ivan M. Essential Immunology. 5a. ed. edit. Blackwell Scientific Publications. U.S.A. 1984. p. 278-230
- Rosa, Frédéric M. y Marc Fellous. Regulation of HLA-DR Gene by IFN- γ . Transcriptional and Post-transcriptional Control. J. Immunol. 1988. 140 (5): 1660-1664
- Rossini, Aldo A., John P. Mordes y Arthur A. Like. Immunology of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. Ann. Rev. Immunol. 1985. 3: 289-320
- Rotter, Jerome I. y Jared M. Diamond. What Maintains the Frequencies of Human Genetic Diseases? Nature. 1987. 329: 289-290
- Ryder, L. P., Ely Andersen y A. Svejgaard. HLA and disease registry. 3er. report. Munksgaard Copenhagen. 1970: 11-12
- Sachs, J. A., A. G. Cudworth, D. Jaraquemada, A. N. Gorsuch y H. Festenstein. Type I Diabetes and the HLA-D Locus. Diabetologia. 1980. 18: 41-43.
- Santoli, Daniela., Susan F. Radka, Muneo Igarashi, B. L. Kreider y Soldano Ferrone. Autologous B Lymphoblastoid Cell Lines and Long-term Cultured T Cell as Stimulators in the Mixed Lymphocytes Reaction: Analysis of the Role of HLA Class II Antigens as Stimulatory Molecules. J. Immunol. 1986. 137 (2): 400-407
- Segall, M., J. Barbosa, S.S. Rich y F. H. Bach. DNA Restriction Fragment Length Polymorphism Correlated with DW Subtypes of DR2 and with IDDM Diabetes. Diabetes Suppl. 1985. 34 (1): 79
- Shah, S. C., J. I. Malone y N. E. Simpson. Endogenous Insulin (EI) Stimulates Insulin Antibody (IA) Production in all Insulin Dependent Diabetics (IDD). Diabetes Sppl. 1985. 34 (1): 148
- Sheehy, J. M., J. R. Rowe y M. J. Mac. Donald. A Particular Subset of HLA-DR4 Accounts for All or Most of The DR4 Association in Type I Diabetes. 1985. 34: 942-944

- Shibata, M., A. Puga, K. F. Salata, C. J. Bachurski, M. I. Lerman y A. L. Notkins. Expression of a Viral Gene in Insulin-producing Cell lines Renders Them Susceptible to Immunological Destruction. *Diabetologia*. 1989. 32: 709-715
- Shienvold, F. S., R. Alejandro y D. H. Mintz. Canine Islet Cell Transplantation Without The Need for Immunosuppression. *Diabetes Suppl*. 1985. 34 (1): 84
- Stewart, Sell. Immunology, Immunopathology and Immunity. 4a. ed. edit. Elsevier. U.S.A. 1987. p. 852
- Stryer, Lubert, José M. Macarulla, Félix M. Goñi, Juan L. Serra. Bioquímica. 2a. ed. edit. Reverté. España. 1985. 871 p.
- Tepperman, Jay. Fisiología Metabólica y Endocrina. 3a. ed. edit. Interamericana. México. 1975 p. 73
- Thoraby, E. Biological function of HLA. *Tissue Antigens*. 1978. 11: 321-328
- Tillikainen, A. On the Way to Understanding the Pathogenesis of HLA Associated Diseases. *Med. Biol*. 1980. 58: 53-57
- Tiltbach, M., G. Chejfec, L. Grimelius y S. Fakner. Neuroendocrine Background of the Pathology of the Islets of Langerhans. *Exp. Clin. Endocrinol*. 1987. 89 (3): 242-259
- Todd, John A., John I. Bell y Hugh O. McDevit. HLA-DQ β Gene Contributes to Susceptibility and Resistance to Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Nature*. 1987. 329: 599-604
- Toperek, Milton. Bioquímica. 2a. ed. edit. Interamericana. México. 1983. p. 152-155
- Townsend, Alain and Andrew McMichael. MHC Protein Structure. Those Images that yet Fresh Images Beget. *Nature*. 1987. 329: 482-483
- Uriarte, A., R. Ventura, E. Grabreaa y P. Perich. Active Rosette Forming T-lymphocytes in Diabetes Mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol*. 1987. 89 (3): 307-311
- Vague, P., R. Picq, M. Bernal, V. Lassmann-Vague y B. Vialettes. Effect of Nicotinamide Treatment on the Residual Insulin Secretion in Type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1989. 32 (5): 316-321

- Van Haeften, W. Timon. Clinical Significance of Insulin Antibodies in Insulin-treated Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1989. 12 (9): 641-648
- Violettes, B., J. P. Ozanon, D. Bernard, J. J. Vallo, E. Sauvaget, V. Lassman y Ph. Vague. Stress, Immunity and Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes. *Diabetes Suppl*. 1986. 35 (1): 150
- Vicario, J. L., RTos M. Serrano, J. L. Regueiro, A. Correll, J. Alcami, A. Ordoñez y de Villena Arnalz. A Study of HLA-DR and DQ Polymorphism at the DNA Levels in IDD and NIDD Diabetics. *Diabetes Suppl*. 1986. 35 (1): 147
- Walker, R., A. Cooke, A. J. Bone, B. M. Dean, Van der P. Meiden y J. D. Baird. Induction of Class II MHC Antigens in Vitro on Pancreatic β Cells Isolated from BB/E rats. *Diabetologia*. 1988. 29: 749-751
- Ward, W. K., E. C. LaCava, T. L. Paquette, J. C. Beard, B. J. Wallum y D. Jr. Porte. Disproportionate Elevation of Immunoreactive Proinsulin in Type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus and in Experimental Insulin Resistance. *Diabetologia*. 1987. 30: 698-702
- White, Abraham., Philip Handler, Emil L. Smith y R. I. Lehman. Principios de Bioquímica. 6a. ed. edit. McGraw Hill. México., 1982. p. 335-353
- Wiley, Don. MHC Gene in Cytomegalovirus. *Nature*. 1988. 331: 209-210
- Wilkin, Terence., P. J. Hoskins, M. Armitage, M. Rodier, C. R. Casey, J. L. Díaz, D. A. Pyke y R. D. G. Leslie. Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) and Their Species Restriction. *Diabetes Suppl*. 1985. 34 (1): 65
- Witt, Sabine, Brigitte Ziegler, Birgitt Waterstradt, W. Besch, B. Hehmke y M. Ziegler. Generation and Partial Characterization of Monoclonal Antibodies Reactive with Islet Cell Antigens. *Exp. Clin. Endocrinol*. 1987. 89 (3): 276-282
- Yoon, J. W., W. T. London, B. L. Curfman, R. L. Brown, E. J. Rayfield y A. L. Notkins. Induction of Diabetes in Monkeys by Cumulative Environmental Insults from Viruses and Chemicals. *Diabetes Suppl*. 1985. 34 (1): 134
- Zier, K. S., M. M. Leo, R. S. Spielman y L. Baker. Decreased Synthesis of Interleukin-2 (IL-2) in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1984. 33: 552-555

Zinkernagel, R. M. Association Between Major Histocompatibility Antigens and Susceptibility to Disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 1979, 33: 201-205

Zöhlke, H., V. Lendeckel, Carola Neumer y Rowena Brandt. Polymorphism of HLA and Insulin Gene is Correlated to Type I Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol.* 1987, 89 (3): 319-324