

El consumo de leche de vaca, respuesta inmune y diabetes mellitus tipo 1

Cow milk consumption, immune response and type 1 diabetes mellitus

Eduardo Cabrera Rode^I; Oscar Díaz Díaz^{II}

^IDoctor en Ciencias Biológicas. Investigador Titular. Instructor. Jefe del Departamento de Inmunología de la Diabetes. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Consultante. Investigador Titular del Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

El mecanismo de acción de los diferentes factores nutricionales que quizás juegan un rol en el desarrollo de la autoinmunidad contra las células β es básicamente desconocido. También queda por definir si estas exposiciones o la carencia de ellas inician la autoinmunidad contra las células β , provocan o aceleran el proceso de destrucción de estas células. Los supuestos efectos del riesgo nutricional quizás sean diferentes en el período fetal, en la infancia temprana o en la adolescencia. Estos efectos posiblemente sean específicos, e induzcan una respuesta inmune contra algún componente nutricional, que provoque una reacción cruzada contra un antígeno específico de las células β que presente cierta homología con el antígeno nutricional. También se plantea que la obesidad podría modificar el curso natural de la autoinmunidad contra las células β pancreáticas, aunque en general es un efecto sobre el sistema inmune. Las características individuales, como el genotipo HLA, de igual forma modulan el efecto de los factores ambientales.¹

Introducción temprana de la leche de vaca y su incidencia en la diabetes mellitus tipo 1

La introducción de la leche de vaca y el trigo al destete en modelos animales provoca insulinitis y diabetes, que quizás se logre a través de la mímica molecular.² Los datos en humanos son contradictorios, pero predominantemente negativos.³ Varios estudios, tanto ecológicos como de casos y controles, son controversiales en

cuanto a la asociación entre la disminución de la lactancia materna y el consumo per cápita de leche, con el incremento de la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (DM 1);^{1,2,4-10} sin embargo, otros estudios no encuentran asociación entre la duración de lactancia y la protección contra la DM 1.^{1,2,6,9} La lactancia materna pudiera ser vista como un factor natural para retrasar la introducción de sustancias diabetogénicas presentes en las fórmulas de leche o en la dieta en las primeras etapas de la infancia.² Igualmente, en los estudios de casos-controles y de cohorte en humanos, los resultados de la relación entre la exposición a la leche de vaca en la dieta de infantes y el desarrollo de la DM 1 son controversiales, debido a que algunos estudios encuentran una asociación positiva y otros no.^{1,2,4,7,9,11,12}

Una investigación realizada en 2006, demostró que el bajo consumo de leche de vaca en Islandia quizás esté relacionado con la baja incidencia de DM 1 allí, a diferencia de Finlandia, donde la alta incidencia de DM 1 está asociada con el alto consumo de leche de vaca.¹³ Además, el consumo en la infancia es más importante que el consumo en la adolescencia, en relación con la incidencia de la enfermedad,¹³ lo que pudiera sugerir que el consumo de proteínas de leche de vaca, particularmente en los estadios tempranos de la vida (infancia), estuviera asociado a un mayor riesgo de desarrollar DM 1.

Consumo de leche de vaca y respuesta inmune humoral

El consumo de las proteínas de la leche de vaca trae como consecuencia una anormal e intensa respuesta inmune humoral (IgG e IgA) contra proteínas de la leche de vaca, la beta-lactoglobulina, la seroalbúmina bovina (BSA), la β caseína y la insulina bovina, particularmente en sujetos jóvenes con DM 1 de reciente diagnóstico.^{1,2,4,7,9,11,12}

Respuesta inmune contra las proteínas de la leche de vaca y reacción cruzada contra antígenos humanos:

Anticuerpos contra la BSA (IgG e IgA) presentan una reacción cruzada contra el antígeno humano 69 kDa (ICA69) presente en las células de los islotes;^{11,12} de la misma manera que los anticuerpos contra la β caseína muestran una reacción cruzada contra el transportador de glucosa 4,¹⁴ y se ha demostrado también que los autoanticuerpos contra la insulina humana reaccionan con la caseína.¹⁵ Lo mismo sucede con la producción de anticuerpos contra la insulina bovina, que reaccionan cruzadamente contra la insulina humana.⁷

Se ha reportado la reacción de anticuerpos en sueros de pacientes diabéticos, contra un autoantígeno inducible con interferón gamma (interferón- γ) de las células de los islotes que presenta un peso molecular de 69 kDa (p69). Existe la hipótesis de que, por un mecanismo de simulación antigénica o "mimetismo" molecular, la autoinmunidad es iniciada contra los islotes por la similitud existente entre la proteína p69 (ICA69 antígeno propio) y la BSA (molécula con secuencias homólogas a la p69) de la leche de vaca, especialmente en niños genéticamente susceptibles después de una infección viral que induzca el incremento de los niveles de interferón- γ .^{4,11}

Estos estudios, unidos a los hallazgos de la presencia de anticuerpos anti-BSA en pacientes con DM 1, han originado la hipótesis de que las proteínas de la leche de vaca juegan un papel central en la patogenia de la enfermedad.¹⁴ La ingestión de leche de vaca en los primeros 2 ó 3 meses de vida conlleva la entrada en la circulación sanguínea de proteínas foráneas intactas o parcialmente degradadas, debido a la relativamente alta permeabilidad del tracto gastrointestinal en estas etapas de la vida, además de la insuficiente acidez gástrica propia de esta edad;¹⁴

incluso, esta permeabilidad se puede incrementar temporalmente en meses posteriores, después de un episodio de gastroenteritis aguda.¹⁴ Consecuentemente, la exposición a la BSA conlleva a una sensibilización inmunológica, tanto celular como humoral, lo que, unido a la generación posterior de interferón- γ provocada por alguna infección viral (enterovirus), induce la expresión transitoria de la proteína p69 en las células β , y por lo tanto, la autodestrucción de estas células, mediada por efectores del sistema inmune sensibilizados previamente.^{9,14,16}

Monetini y otros¹⁷ notaron que una lactancia materna hasta los primeros 4 meses de vida previene la generación de anticuerpos contra la beta-caseína bovina, a pesar del consumo de leche de vaca por la madre durante el período de lactación. Del mismo modo, se ha observado que los niños con DM 1 tienen mayores concentraciones de anticuerpos contra las proteínas de la leche de vaca (BSA y β -lactoglobulina) que los controles pareados, y que estas altas concentraciones de anticuerpos son marcadores independientes de riesgo para la DM 1.¹⁸ Un incremento de la respuesta inmune humoral contra varias de las proteínas de la leche de vaca (aumento de la concentración de IgG contra la β -lactoglobulina e IgA contra las proteínas de la leche de vaca) en la infancia parece estar relacionado con un subgrupo de niños que más tarde progresan a DM 1.^{19,20}

En el año 2000,⁷ un grupo de investigadores finlandeses estudiando niños no diabéticos que presentaban una susceptibilidad genética para desarrollar la DM 1, encontró que la primera inmunización a la insulina ocurre por la exposición a la insulina bovina presente en la leche de vaca suministrada en los primeros 3 meses de vida (sin lactancia materna). Los mismos autores encontraron una respuesta de la IgG en estos niños contra la insulina bovina y humana en los primeros 3 meses de incorporación de la leche de vaca; en cambio, no encontraron proliferación de los linfocitos T específica de la insulina. Sin embargo, a partir de los 9 meses después de la incorporación de la leche de vaca, comienza a ocurrir la producción de IgG contra las insulinas bovina y humana, así como también una proliferación de los linfocitos T. En los niños que presentaron una lactancia materna hasta los 6 meses no se encontraron alteraciones de la inmunidad contra la insulina.⁷ Estos resultados nos indican que la insulina bovina también participa como otro factor ambiental capaz de estimular una respuesta inmune contra la insulina humana, y por lo tanto, inducir en el futuro la destrucción de las células β pancreáticas en los sujetos con susceptibilidad genética a desarrollar la enfermedad.

*Vaarala*¹⁴ sugiere la hipótesis de que la DM 1 es una enfermedad del sistema inmune intestinal, desencadenada por la insulina en la dieta. En esta hipótesis lo que genera una inmunidad específica contra la insulina humana es la diferencia con la insulina bovina. Esta, presente en la leche de vaca, quebranta la tolerancia neonatal contra la insulina humana, y la respuesta inmune se incrementa hasta reaccionar contra la propia insulina humana. Esta primera respuesta inmune es regulada por mecanismos de tolerancia oral en el sistema inmune intestinal. Los factores genéticos controlan el desarrollo de la tolerancia oral. Otros factores ambientales, como la microflora del intestino derivada de la lactancia materna y las infecciones entéricas, controlan el desarrollo de la respuesta inmune contra la insulina humana. Estos factores quizás pudieran ser protectores de autoinmunidad por una consecuente tolerancia, o ellos posiblemente incrementen la autoinmunidad por una reducción de la tolerancia oral a la insulina bovina, que modifica la respuesta inmune específica contra la insulina humana hacia una inmunidad citotóxica.

Científicos finlandeses plantean que la simultánea presentación de las infecciones por enterovirus y la exposición temprana a la leche de vaca en infantes, son 2 factores epidemiológicos que podrían tener un efecto sinérgico en el riesgo a

desarrollar DM 1, debido a que estos originan un incremento de la inmunización primaria a la insulina.²¹ Recientemente, *Aarnisalo* y otros²² sugieren una acción recíproca entre la temprana inmunización a través de la leche de vaca, y la infección por enterovirus durante la primera etapa de la infancia. La necesidad de interacción entre estos 2 supuestos factores ambientales, quizás explique los resultados controversiales obtenidos en estudios observando el efecto de solo de uno de estos factores.²²

Otro estudio²³ demuestra que la coincidencia de distintos sucesos y factores nutricionales inducen la aparición de los autoanticuerpos asociados con la DM 1 (AGAD y AIA-2) durante la niñez, entre los cuales se encuentran los siguientes:

1. Temprano abandono de la lactancia materna (antes de los 2 meses).
2. Introducción temprana de la leche de vaca unida a la introducción posterior del gluten.
3. Alto consumo de leche de vaca hasta 1 año de edad.

Otros informes previos han encontrado también asociación entre el alto consumo de leche de vaca, fundamentalmente durante el primer año de vida, con un riesgo de DM 1, tanto en estudios a nivel poblacional, como de casos y controles.²³⁻²⁷

Consumo de leche de vaca y genes HLA

Un estudio de seguimiento en hermanos no diabéticos de niños con DM 1 mostró que el alto consumo de leche estaba asociado con un gran riesgo de desarrollar DM 1 durante el período de seguimiento.¹² El consumo diario de $\geq 0,5$ L de leche fue asociado con un riesgo de 3 veces de diabetes, y el riesgo se incrementa a 5 veces cuando se tiene en cuenta el genotipo HLA de los niños.¹² Estos datos sugieren una interacción entre el consumo de leche de vaca y el riesgo genético.¹²

Un grupo de investigadores de Chile⁹ encontró altos niveles de anticuerpos anti-BSA en niños con DM 1 de diagnóstico reciente, comparado con los controles, particularmente en aquellos con genotipos HLA-DQ de alta y moderada susceptibilidad a DM 1. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos no dependió de la duración de la lactancia materna ni de la edad de exposición a la leche de vaca en la población estudiada.

Prevención de la DM 1 a través de la manipulación nutricional dietética

En 2005, el grupo *Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk* (TRIGR) realizó un estudio piloto con el objetivo de evaluar la posibilidad de un ensayo de intervención nutricional del destete con la fórmula de hidrolizado de caseína (nutramigen) en infantes familiares de primer grado de diabéticos tipo 1, con un alto riesgo de desarrollar la enfermedad (alelos de susceptibilidad HLA-DQB1*02 y/o DQB1*0302), y estudiar el efecto de esta intervención en la aparición de los autoanticuerpos asociados a la DM 1 en la infancia temprana. Después de una exclusiva lactancia materna, los infantes (n=242) fueron designados de forma aleatoria y a doble ciega a consumir la fórmula de hidrolizado de caseína o leche de vaca convencional hasta la edad de 6 a 8 meses. Durante la media del período de observación de 4,7 años fueron medidos los anticuerpos asociados a la DM 1 (ICA, AAI, AGAD y AIA-2). Se observó una protección significativa de la intervención a la aparición de anticuerpos contra las células de los islotes (ICA), o al menos uno de los autoanticuerpos. Los autores sugieren que a pesar de la potencia limitada del estudio, quizás sea posible manipular la autoinmunidad espontánea a las células β con una intervención nutricional temprana en la infancia.²⁸

En conclusión, con los resultados del estudio piloto antes mencionado y para resolver la controversia de si la leche de vaca está asociada o no con el desarrollo de la DM 1, se está realizando en Finlandia un ensayo de intervención dietética (TRIGR Fase II) similar al del estudio piloto antes mencionado, para prevenir la DM 1 con la eliminación de la leche de vaca en la dieta de los infantes antes de los primeros 8 meses de edad, el cual debe concluir en 2017 (<http://trigr.epi.usf.edu/about.html>) (29/8/2009).

Por todo lo anteriormente expuesto sobre el supuesto efecto de la leche de vaca en la progresión de la DM 1, apoyamos las recomendaciones de la OMS (http://www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/nutrition/breastfeeding/es/index.html) (29/8/2009) como una bondad adicional de extender la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida como una estrategia de prevención primaria de la DM 1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of β cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1053-67.
2. Rewers M, Norris J, Dabelea D. Epidemiology of type 1 diabetes. In: George S Eisenbarth, ed. *Immunology of type 1 diabetes.* New York: Eureka.com and Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004. p. 219-46.
3. Staples JA, Ponsonby AL, Lim LLY, McMichael AJ. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ Health Perspect.* 2003;111:518-23.
4. Akerblom HK, Knip M. Putative environmental factors in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14:31-67.
5. Collado-Mesa F, Barcelo A, Arheart KL, Messiah SE. An ecological analysis of childhood-onset type 1 diabetes incidence and prevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Pública.* 2004;15:388-94.
6. Muntoni S, Cocco P, Aru G, Cucca F, Muntoni S. Nutritional factors and worldwide incidence of childhood type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1525-9.
7. Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, et al. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish trial to reduce IDDM in the genetically at risk study group. *Diabetes.* 2000;49:1657-65.
8. Patterson CC, Dahlquist G, Soltéz G, Green A. Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia.* 2001;44:B9-B16.
9. Pérez-Bravo F, Oyarzun A, Carrasco E, Albala C, Dorman JS, Santos JL. Duration of breast feeding and bovine serum albumin antibody levels in type 1 diabetes: a case-control study. *Pediatr Diabetes.* 2003;4:157-61.

10. Muntoni S, Muntoni S. New insights into the epidemiology of type 1 diabetes in Mediterranean countries. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(2):133-40.
11. Knip M, Akerblom HK. Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107:S93-100.
12. Virtanen SM, Läärä E, Hyppönen E, Reijonen H, Rasanen L, Aro A, et al. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype and type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes.* 2000;49:912-7.
13. Birgisdottir BE, Hill JP, Thorsson AV, Thorsdottir I. Lower consumption of cow milk protein A1 beta-casein at 2 years of age, rather than consumption among 11 to 14 year-old adolescents, may explain the lower incidence of type 1 diabetes in Iceland than in Scandinavia. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:177-83.
14. Vaarala O. The gut immune system and type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci.* 2002;958:39-46.
15. Koczwara K, Mueller D, Achenbach P, Krause S, Ziegler AG. Insulin autoantibodies that cross-react with casein. *Diabetologia.* 2008;51(Suppl 1): S145.
16. Sarmiento L, Cabrera-Rode E. Enterovirus infections and Type 1 diabetes mellitus. New York: Nova Science Publishers, Inc. 2007. Disponible en: https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=4650 Consultado 29 de agosto de 2009.
17. Monetini L, Cavallo MG, Stefanini L, Ferrazzoli F, Bizzarri C, Marietti G, et al. Bovine beta-casein antibodies in breast- and bottle-fed infants: their relevance in Type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17:51-4.
18. Saukkonen T, Virtanen SM, Karppinen M, Reijonen H, Ilonen J, Räsänen L, et al. Significance of cow's milk protein antibodies as risk factor for childhood IDDM: interactions with dietary cow's milk intake and HLA-DQB1 genotype. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 1998;41:72-8.
19. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Akerblom HK, et al. Enhanced level of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes late in childhood. *Pediatric Diabetes.* 2008;9:434-41.
20. Simpson MD, Norris JM. Mucosal immunity and type 1 diabetes: looking at the horizon beyond cow's milk. *Pediatrics Diabetes.* 2008;9:431-3.
21. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyöty H, Ilonen J. Effect of coincident enterovirus infection and cow's milk exposure on immunization to insulin in early infancy. *Diabetologia.* 2002;45:531-4.
22. Aarnisalo J, Honkanen H, Makela M, Tauriainen S, Marttila J, Veijola R, et al. Interaction of early cow's milk-based formula exposure and enterovirus infection in infancy in the development of type 1 diabetes-associated autoimmunity. *Diabetologia.* 2008;51(Suppl 1):S144.
23. Wahlberg J, Vaarala O, Ludvigsson J, ABIS-study group. Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children. *Br J Nutr.* 2006;95:603-8.

24. Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care*. 1991;14:1081-3.
25. Fava D, Leslie RD, Pozzilli P. Relationship between dairy product consumption and incidence of IDDM in childhood in Italy. *Diabetes Care*. 1994;17:1488-90.
26. Verge CF, Howard NJ, Irwig L, Simpson JM, Mackerras D, Silink M. Environmental factors in childhood IDDM. A population-based, case-control study. *Diabetes Care*. 1994;17:1381-9.
27. Virtanen SM, Hypponen E, Laara E, Vähäsalo P, Kulmala P, Savola K, et al. Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabet Med*. 1998;15:730-8.
28. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, Savilahti E, Vaarala O, Reunanen A, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*. 2005;48:829-37.

Recibido: 31 de julio de 2009.
Aprobado: 28 de agosto de 2009.

Eduardo Cabrera-Rode. Jefe del Departamento de Inmunología y Genética de la Diabetes. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata, esquina D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail: diabetes@infomed.sld.cu