

# Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo 1

Dr. Miguel Agustín Madero

Endocrinólogo

25 Enero 2014

**Dr Miguel Agustín Madero**  
**Maestro de Endocrinología**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad Autónoma de Coahuila**  
**Torreón, Coahuila**

# **Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus Tipo 1**

# La Diabetes tipo 1 se divide en:

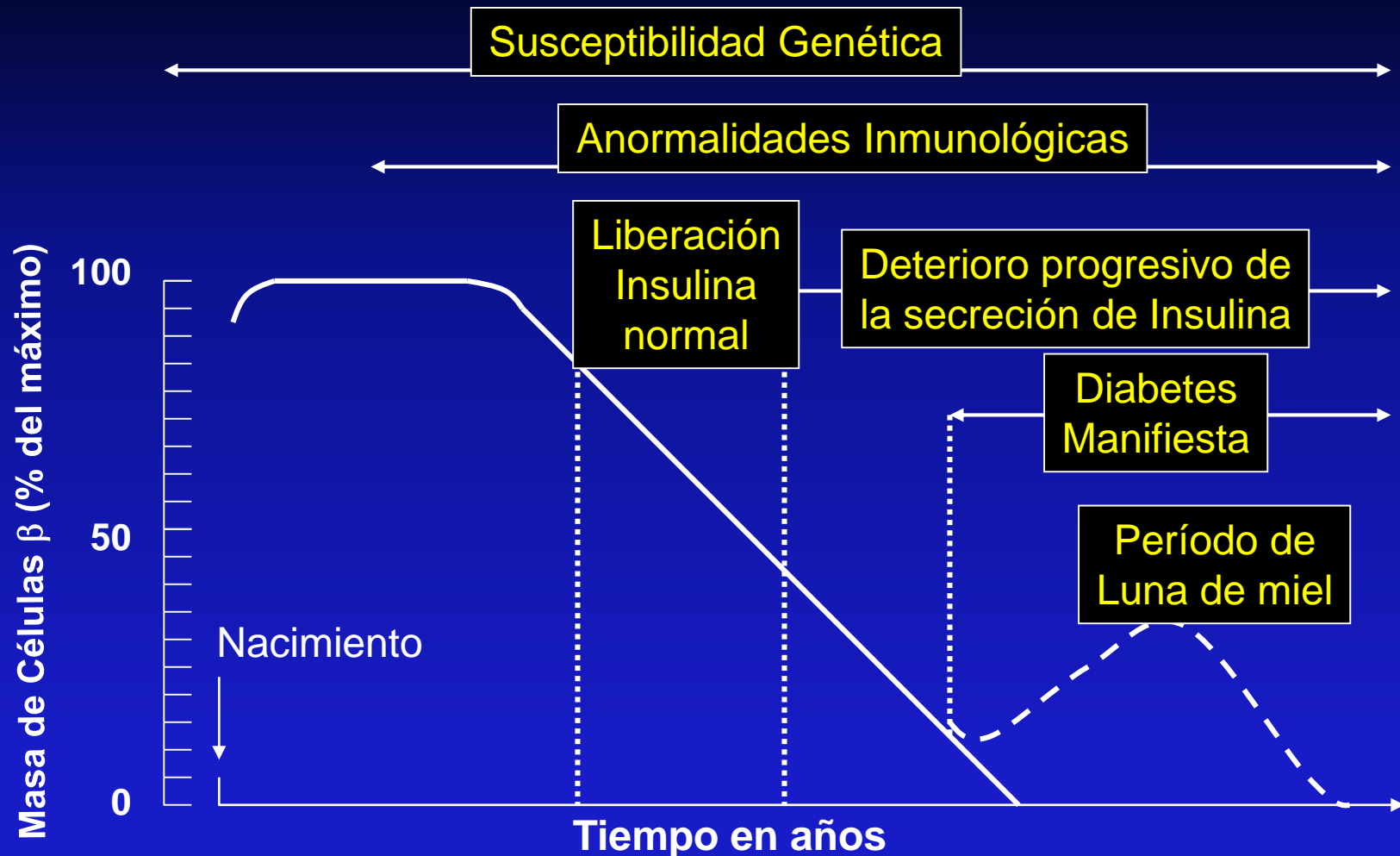
- 1A = De fondo Autoinmune
- 1B = No Autoinmune



# Historia Natural

1. En una persona predispuesta genéticamente actúa un factor desconocido
2. Se desencadena la respuesta inmune
3. Destrucción selectiva y progresiva de la célula beta
4. Disminución de la capacidad de producir insulina
5. Hiperglucemia y Diabetes

# Historia Natural DMT 1 A



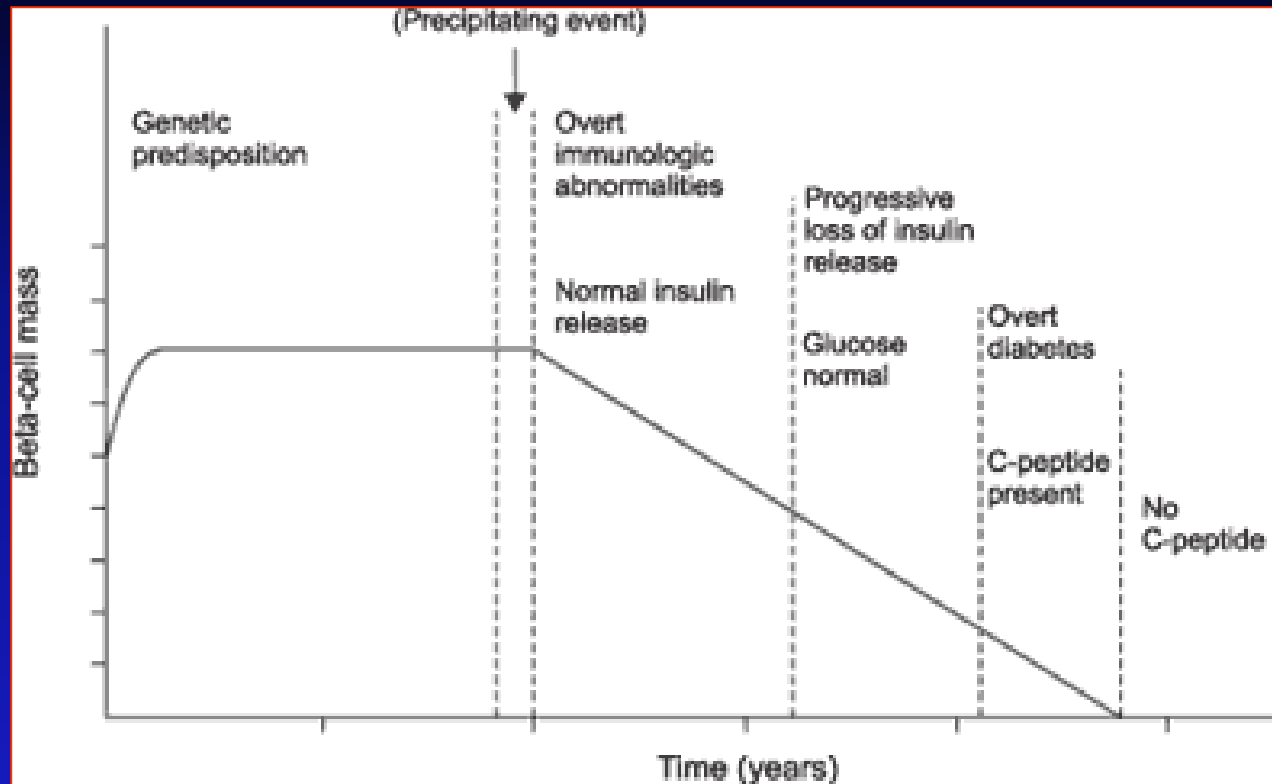
La causa precisa de la DM 1A se desconoce hasta hoy pero se ha asociado con diferentes factores:

1. Genéticos
2. Autoinmunes
3. Ambientales

# Estadios del desarrollo de la DM 1

1. Predisposición genética
2. Factor desencadenante
3. Respuesta autoinmune
4. Reducción de células  $\beta$
5. Diabetes Clínica, células  $\beta$  presentes
6. Diabetes Clínica, células  $\beta$  ausentes

# Estadíos de la DM tipo 1





# 1. Predisposición Genética

- Estudios en gemelos monocigotos muestran una concordancia del (25-30%) para desarrollar DMT1, en comparación con un (5-10%) en los gemelos dicigotos.
- El riesgo empírico de tener DMT1 es de un 0.2-0.4% en la población general, a diferencia de un 5% en los hermanos de una persona con DMT1.

## Riesgo en general:

Hermanos -----5%

Madre ----- 3%

Padre ----- 6%

Ambos padres ---30%

# Factores Genéticos

Están bien identificadas varias regiones dentro del CMH asociados con DM, estos se encuentran en el cromosoma 6 (brazo corto) donde existen genes que regulan la respuesta inmune.

Eje: HLA DR3 y 4 se asocian con DM

## Regiones polimórficas asociadas con susceptibilidad de padecer Diabetes

LOCUS	Localización Cromosómica	GEN
IDDM1	6p21	HLA
IDDM2	11p15	insulina
IDDM3	15q26	IGF 1r
IDDM4	11q13	FGF3
IDDM5	6q25	ESTR-SOD2
IDDM6	18q21	J k
IDDM7	2q31-33	CTLA4-CD28

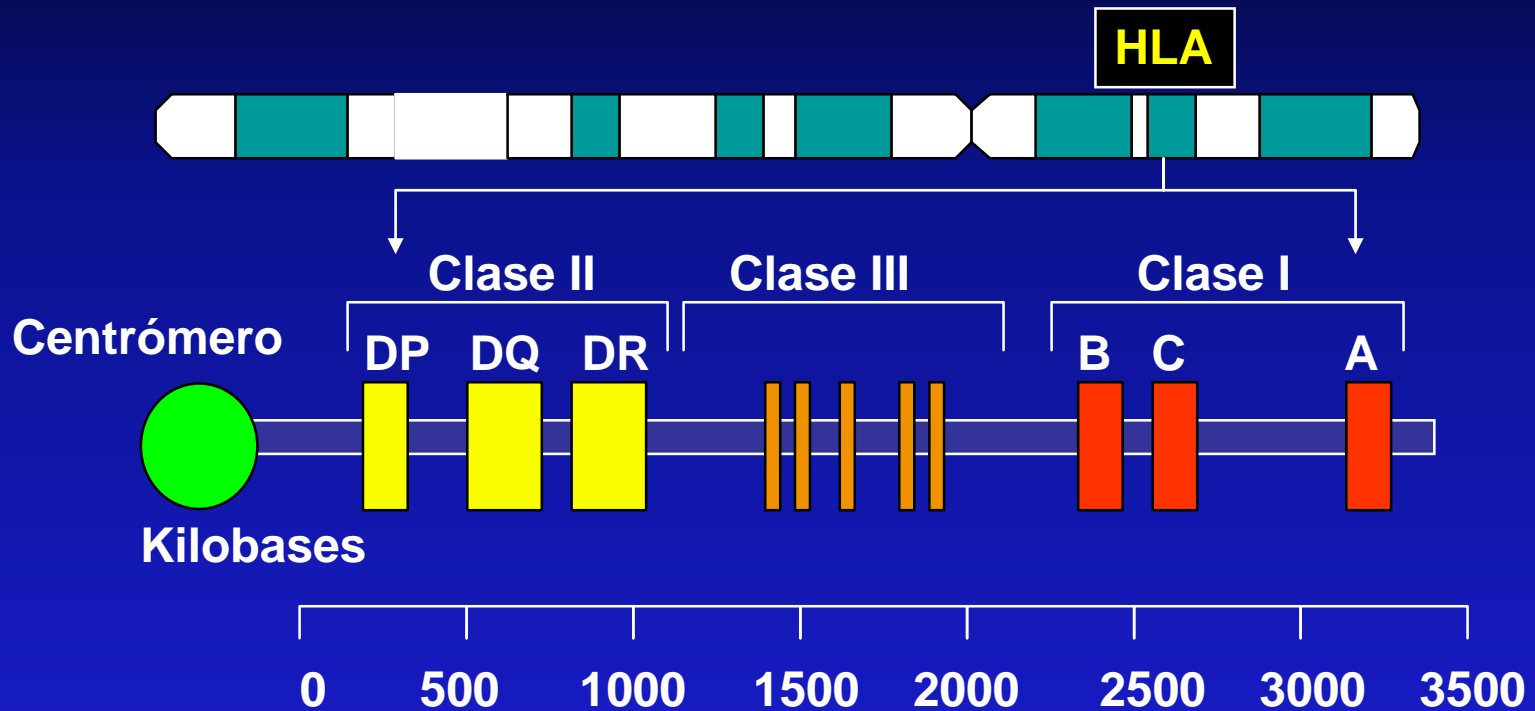
LOCUS	Localización cromosómica	GEN
IDDM8	6q27	THBS
IDDM9	3q21-25	
IDDM10	10p11.2-q11.2	GAD2
IDDM11	14q24.3-q31	
IDDM12	2q33	CTLA4-CD28
IDDM13	2q34	IGFBP2
HXD08	2q31	
GCK	7p	Glucoquinasa

# Actualmente existen 6 genes que se han asociado más a susceptibilidad genética

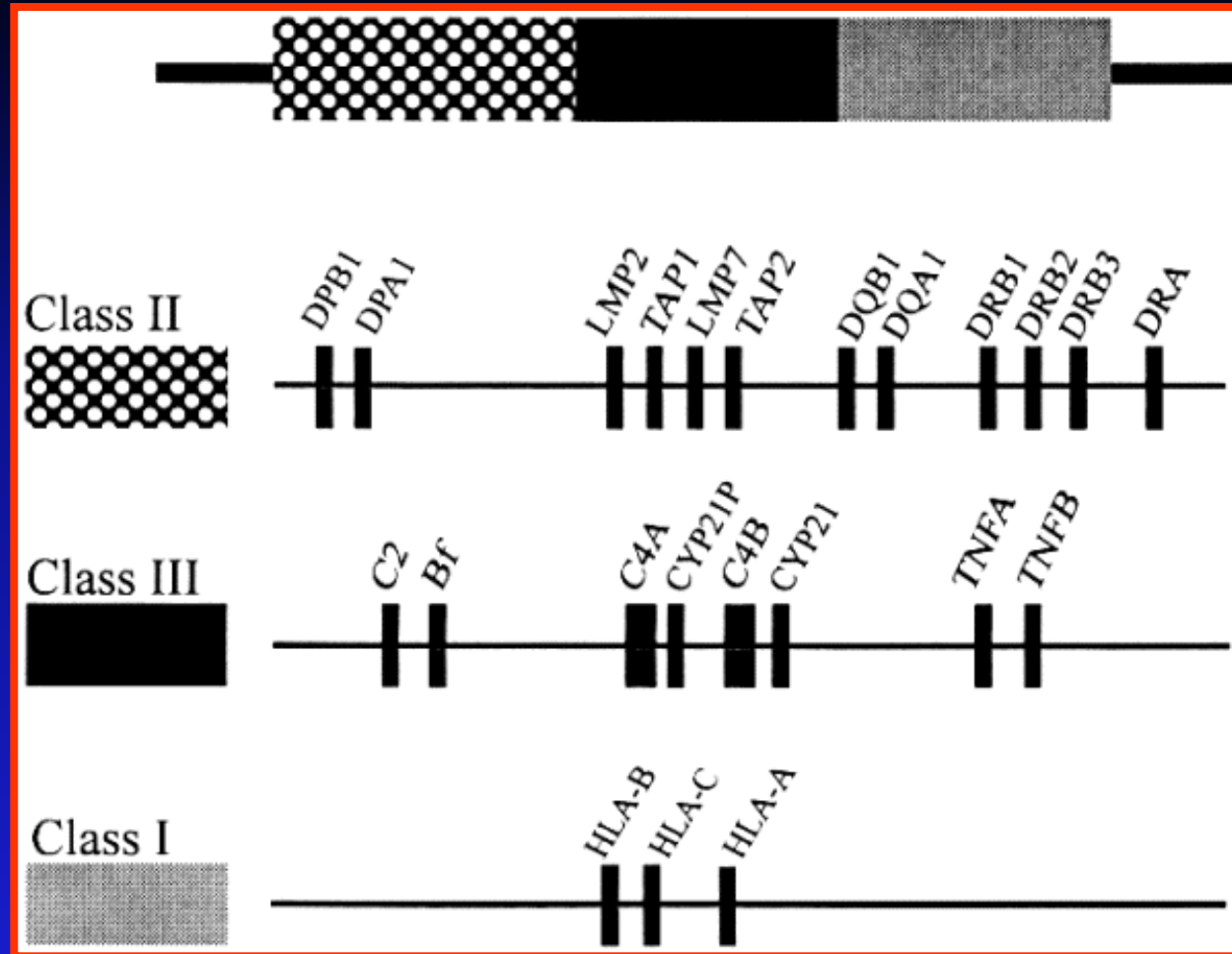
1. HLA-DQ  $\beta$
2. HLA-DQ alfa
3. HLA-DR
4. preproinsulina
5. PTPN22
6. CTLA-4

# Predisposición Genética

- CROMOSOMA 6



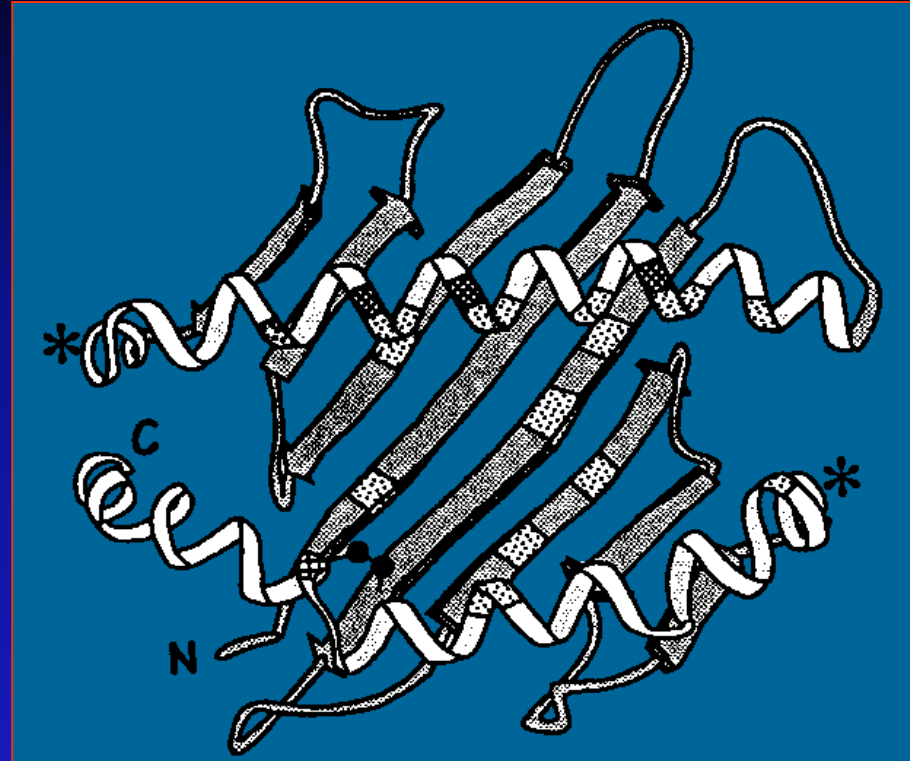
# Diabetes Mellitus Tipo 1 Cromosoma 6





# HLA - DQ Sitios de combinación

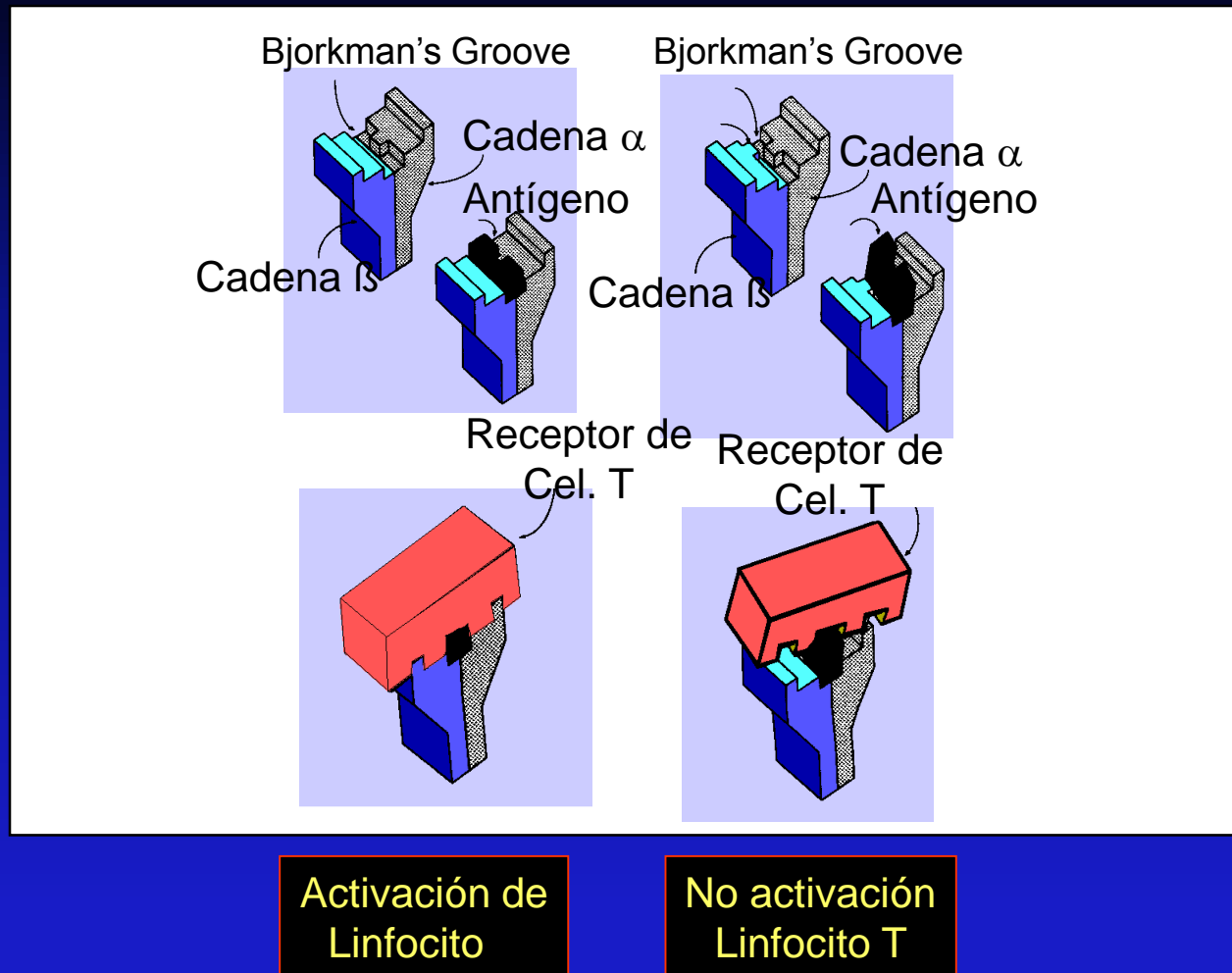
Residuo 52 de la Cadena  $\alpha$



Residuo 57 de la Cadena  $\beta$

- La ausencia de un residuo aspartato en la posición 57 de la cadena DQB =  $\uparrow$  100 veces la probabilidad de DM 1A
- Existen alelos que protegen = DRB1\*1501 y DRQ1\*0602

# Mecanismo para la destrucción de la Célula $\beta$ Ausencia del Ac. Aspártico 57DQ $\beta$



**Table 2** Absolute Risk for Type 1 Diabetes Mellitus According to DR/DQ Genotypes

DR/DQ	Risk	First-degree relative	Population
DR 3/4, DQ 0201/0302	Very high	1/4-5	1/15
DR 4/4, DQ 0300/0302	High	1/6	1/20
DR 3/3, DQ 0201/0201	High	1/10	1/45
DR4/x, DQ 0302/x (x≠0602)	Moderate	1/15	1/60
X/X	Low	1/125	1/600
DR0403 or DQ0602	Protected	1/15,000	1/15,000

# Un metanálisis reporta otros locus asociados a DM t1 A:

1. BACH2
2. PRKCQ
3. CTSH
4. C1QTNF6

*Nat Genet. 2008 Dec;40(12):1399-401.*

## 2. Factor Desencadenante

El estadio de predisposición genética puede durar toda la vida esto a expensas de que se presente un desencadenante ambiental.

## ¿ Y existe este factor ?

- Aproximadamente el 50 % de los caucásicos son DR3 y/o DR4 + y solo el 0.3 % presenta DM
- En Gemelos univitelinos la concordancia es inferior al 30 %
- Personas de países con baja incidencia migran a países con mayor incidencia y se “contagian” del riesgo de ese país.

- Se han observado autenticas epidemias como lo es en Polonia, Finlandia y Noruega que dado el corto espacio de tiempo es difícil pensar que sea un factor genético el causante



# Factores Desencadenantes

1. Nutricional
2. Infeccioso
3. Tóxico
4. Estrés

# Nutricional

- Se han relacionado: La soya, el trigo, el azúcar y la leche.
- Actualmente se relaciona a la introducción temprana de la leche de vaca en los lactantes con un riesgo aumentado.

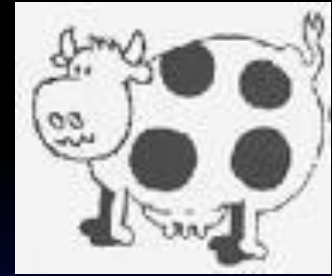
# Leche de Vaca

- Diversos estudios refieren que en algunas poblaciones, los pacientes con DM en general presentan menor frecuencia y tiempo de lactancia materna
- En otros estudios se observa que en pacientes que recibieron seno materno no les confirió protección pero si retrasa su aparición de DM 1

- En estudios de experimentación la rata BB y el ratón NOD que se suplementaron con leche de vaca aumentaron su incidencia comparado con los que se suplementaron con hidrolizados de caseína

- Pacientes recién Dx. presentan Ac's IGg vs albúmina sérica bovina y la  $\beta$  lactoglobulina, (proteína similar a los antígenos de la célula de los islotes).
- La inmadurez del tracto digestivo de los RN y su PH elevado permite el paso de proteínas poco hidrolizadas

# Prevención Primaria



## **Asociación con proteínas de la leche de vaca:**

Por la similitud estructural entre el fragmento 17 - aminoácido de la albúmina del suero bovino con los antígenos de los islotes (ICA)

Finlandia estudios han demostrado la disminución en la autoinmunidad vs los islotes en niños que no tomaron proteínas de leche de vaca

El Estudio TRIGR se incluyeron 2400 Px con alto riesgo a desarrollar DM (HLA +) a un grupo se les da seno materno o hidrolizado de caseína, y se le retiró la leche de vaca a las madres

Se observa una disminución en la inmunidad del estudio con hidrolizado de caseína, pero todavía faltan años de estudio

*JAMA 1996;276(8): 609-614*

*Pediatr Diabetes 2001;2(1): 17-24*

# Infecciones

Principales virus implicados:

1. Coxackie B
2. Retrovirus
3. Virus de parotiditis
4. Epstein-Barr
5. Rubéola
6. Citomegalovirus

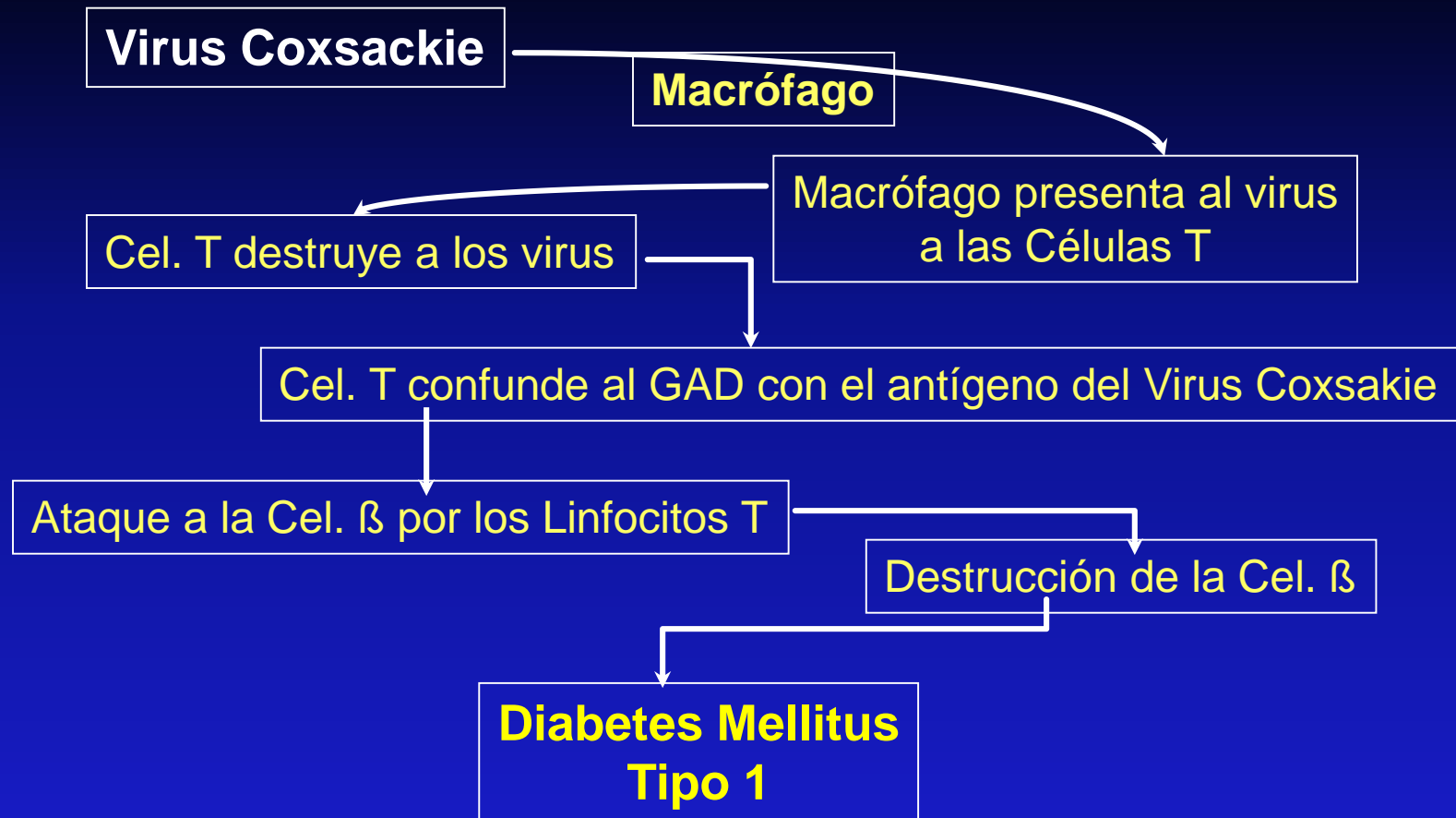
Mas frecuente en Otoño e invierno



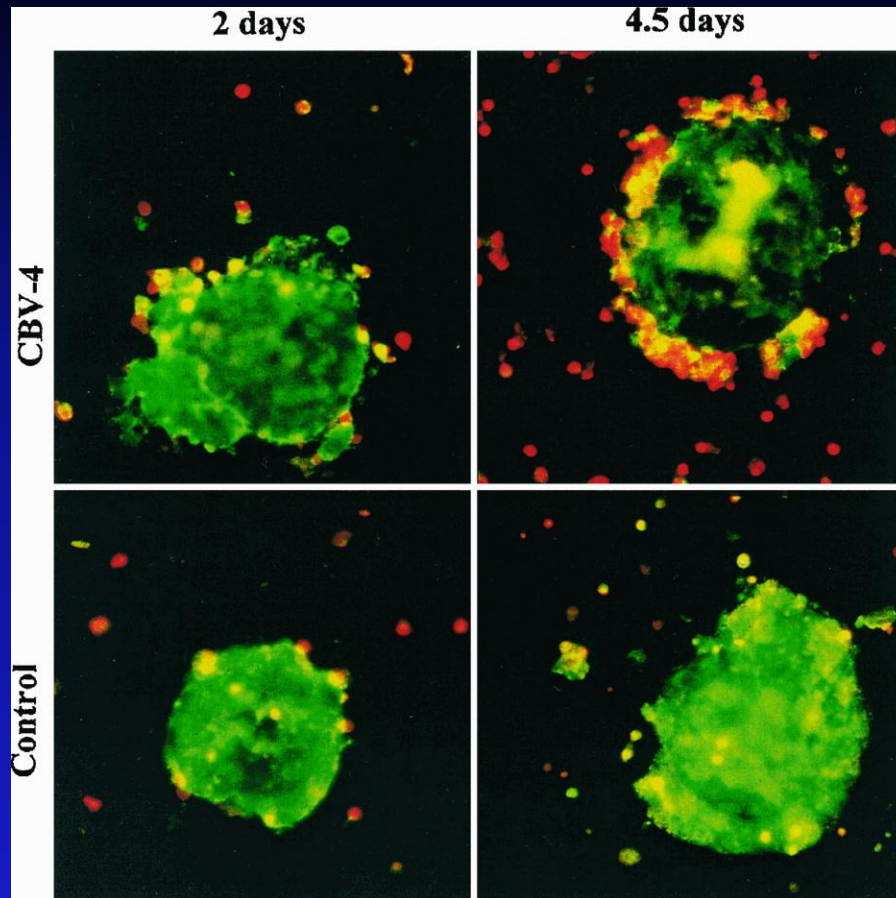
# Mecanismos de lesión viral

- Acción citolítica directa
- Hacen autoantigénica a la célula B
- Mimetismo molecular
- Generación de células T específicas y reacción cruzada con las células

# Teoría Mimetismo DM ID



# Virus Coxsackie DMT1

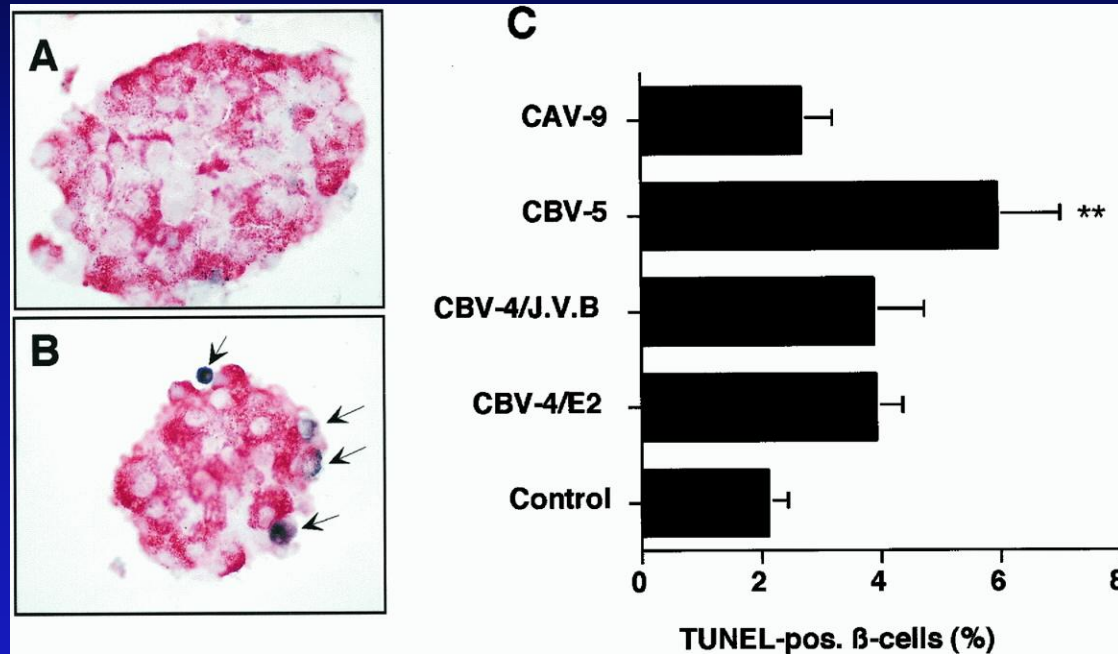


Efecto de la infección  
con el enterovirus  
en células  $\beta$  de islotes  
Humanos.

Roivainen Merja et al.  
JCEM 85(1) :432-40, 2000

# Virus Coxsackie DMT1

Fragmentación del DNA por la infección con el enterovirus



*Roivainen Merja et al.*  
*JCEM 85(1) :432-40, 2000*

# Citomegaloviurs

Infecciones repetidas por citomegalovirus, se han propuesto como un mecanismo patogénico para el desarrollo de DMT1

- |             |                     |
|-------------|---------------------|
| – DMT1      | 22 % positivos CMV  |
| – Controles | 2.6 % positivos CMV |

# Rubéola

- La infección por el virus de la rubéola se relaciona al desarrollo de la DMT1 solo cuando se adquiere en forma congénita, se ha reportado que el 20% de los pacientes desarrollan DMT1 en contraste a  $<$  del 1% cuando la infección no es congénita.

# Tóxicos

- Alloxan
- Raticida “Vacor”
- Nitrosaminas (toxicas para la cel. B)

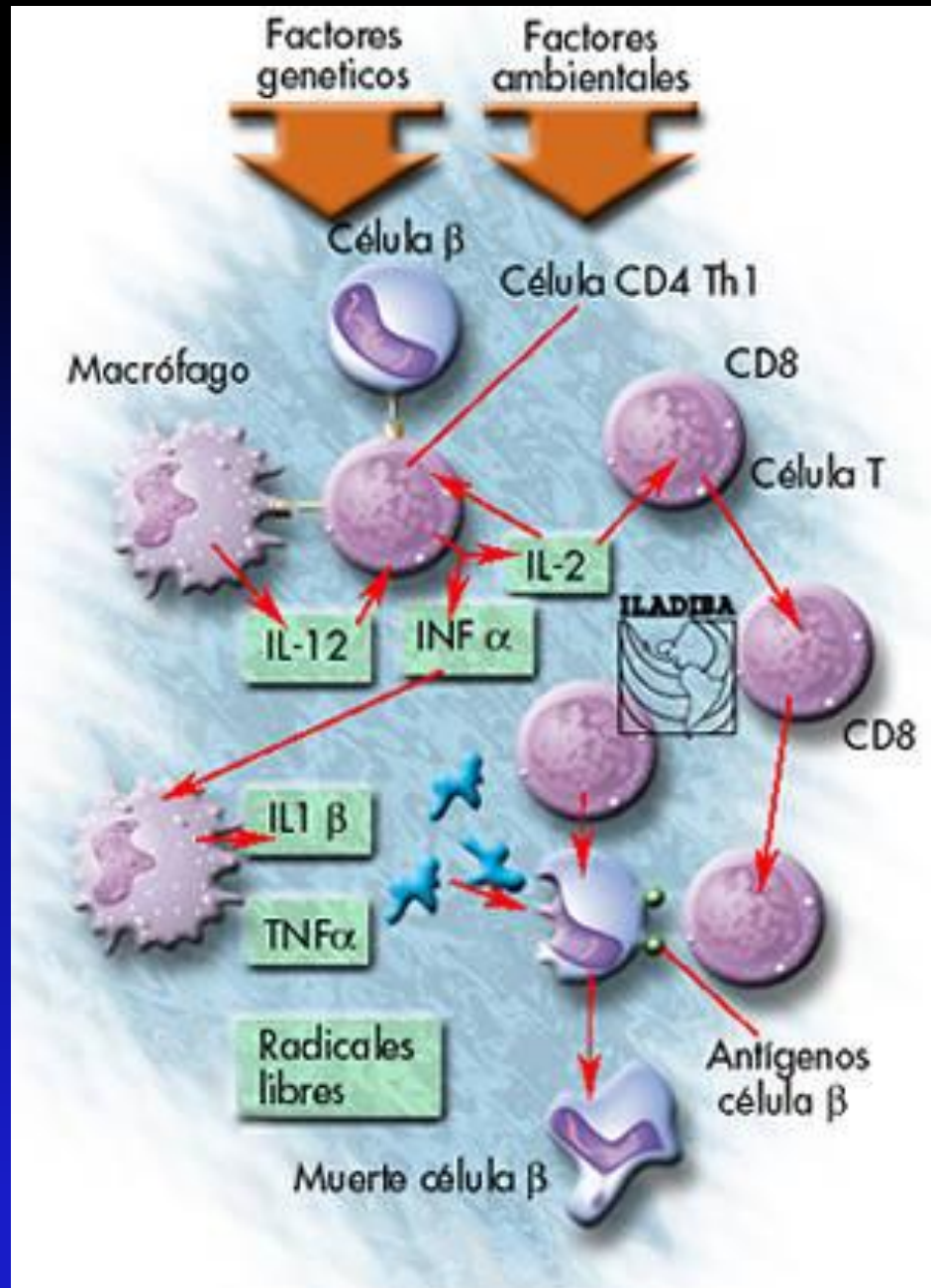
# 3. Respuesta Autoinmune

Se puede pensar:

1. Pérdida de la tolerancia inmunológica
2. Posibles antígenos
3. Presentación de autoantígeno y reconocimiento por el sistema inmune
4. Respuesta inmune
5. Destrucción de la célula  $\beta$



# Destrucción De la célula $\beta$



# Factores Autoinmunes

Varios anticuerpos se relacionan con DM de reciente diagnóstico:

- |                             |           |
|-----------------------------|-----------|
| 1. Anti célula de islotes = | 60 a 90 % |
| 2. Anti GAD =               | 65 a 80 % |
| 3. Anti insulina =          | 30 a 40 % |
| 4. Anti ZnT8=               | 60 a 80 % |

# Anticuerpos anti célula de los islotes (ICA)

- Se presentan en un 60 a 98 % al momento del Dx.
- En población en general se presentan en un 0.2 al 1 %
- En familiares de primer grado en un 2 a 3 %

- Se dice que son positivos cuando se encuentran por arriba de 40 U JDF
- El 50% de los familiares de Px. Con DM que los tienen + desarrollaran la enfermedad en 5 años

# Anticuerpos antiinsulina (IAA)

- Su nivel se relaciona con el grado de destrucción de la cel. B, entre más elevado mayor rapidez de inicio. *(Palmer, 1993)*
- Su frecuencia en el Dx. Es de 40 a 50 %
- Es mayor en menores de 5 años
- Asociados con ICA + es del 70 % la probabilidad

# Anticuerpos anti GAD

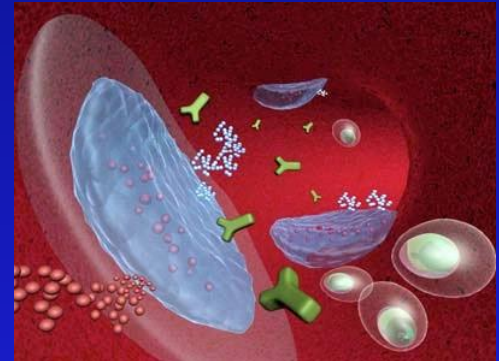
- Preceden en su aparición a los ICA e IAA
- Son más específicos que los anteriores para DM
- Se presentan en el 70 % de los recién Dx.

**Table 1** Autoantibody Number and Five-Year Risk of Diabetes

Number of autoantibodies	Five-year risk of developing diabetes (%)
0	0.2
1	20
2	50
3	70
4	80

# Detección temprana

- ¿A quienes hacer la detección?
  - Familiares en primer grado de personas con DMT1
- ¿Cómo hacer la detección oportuna?
  - IAA
  - ICAs
  - IVGTT
  - HLA





# Marcadores de Riesgo para DMT1

- Alelos de antígenos HLA
  - Haplotipos o Genotipos
- Anticuerpos anti-islotes ICAs
- Anticuerpos anti-GAD 65Kd
- Anticuerpos anti-fosfatasa de tirosina ICA-512, IA2
- Anticuerpos anti-insulina

# DM tipo 1A se asocia con otras entidades de origen autoinmune:

1. Enfermedad celiaca = 2 a 5 %
2. Tiroiditis de Hashimoto = 3 a 5 %
3. Enfermedad de adison = < 1 %

# Estudios de prevención primaria en DM tipo 1

Table 1  
Prevention trials in type 1 diabetes

Name of the study	Strategy	Type of study	Agent	Population	Result
TRIGR	Primary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Hydrolyzed cow's milk formula	FDR at high genetic risk	Ongoing
ENDIT	Secondary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Nicotinamide	High-risk FDR: ICA+	No prevention
DPT-1 parenteral	Secondary prevention	Randomized, no placebo	Parenteral insulin	High-risk relatives	No prevention
DPT-1 oral	Secondary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Oral insulin	Moderate-risk relatives	Reduced incidence of T1DM in relatives with IAA $\geq 80$ U
Cyclosporine	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Cyclosporine	New-onset T1DM patients	Temporary remission of T1DM
Azathioprine	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Azathioprine	New-onset T1DM patients	No effect
Azathioprine, prednisone	Tertiary prevention	Randomized, unblind	Azathioprine, prednisone	New-onset T1DM patients	Partial, temporary remission of T1DM
Anti-CD3 treatment	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled	hOKT3 $\gamma$ (Ala-Ala)	New-onset T1DM patients	Prevention of loss of C peptide
Anti-CD20	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled	Anti-CD20 monoclonal antibodies	New-onset T1DM patients	To be started
Thymoglobulin	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled	Antithymocyte polyclonal antibodies	New-onset T1DM patients	To be started
DIPP	Secondary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Nasal insulin	High-risk subjects	Ongoing
NBI-6024 Neurocrine	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Altered peptide ligand insulin B:9-23	New-onset T1DM patients	Ongoing
Peptor HSP60	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	Heat shock protein 60	New-onset T1DM adult patients	Ongoing; prevention of loss of C peptide
BCG vaccination	Tertiary prevention	Randomized, placebo-controlled, double-blind	BCG vaccine	New-onset T1DM adult patients	No effect

*Abbreviations:* BCG, bacillus Calmette-Guerin; FDR, first degree relatives; IAA, insulin antibodies; ICA, islet cell antibodies; T1DM, type 1 diabetes mellitus.

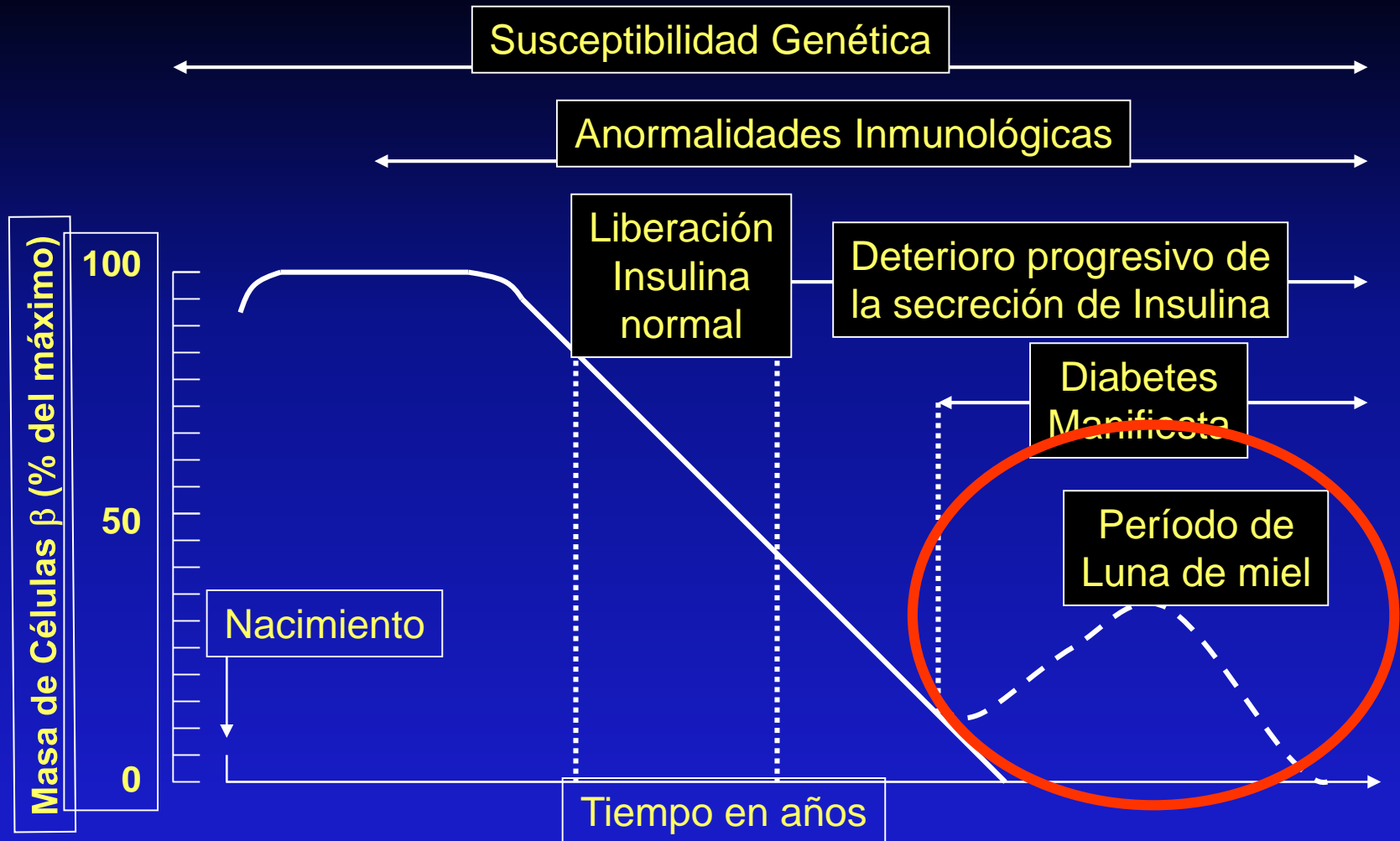
## 5. Reducción de la masa de células $\beta$

- Cuando se Dx la enfermedad solo queda el 10 a 20 % de la masa de células  $\beta$
- Paralelamente esto reduce la capacidad de producir insulina
- Para detectar la reducción de la capacidad de producir insulina se realiza la curva de TIVG

## 5. Diabetes Clínica, con secreción residual de insulina

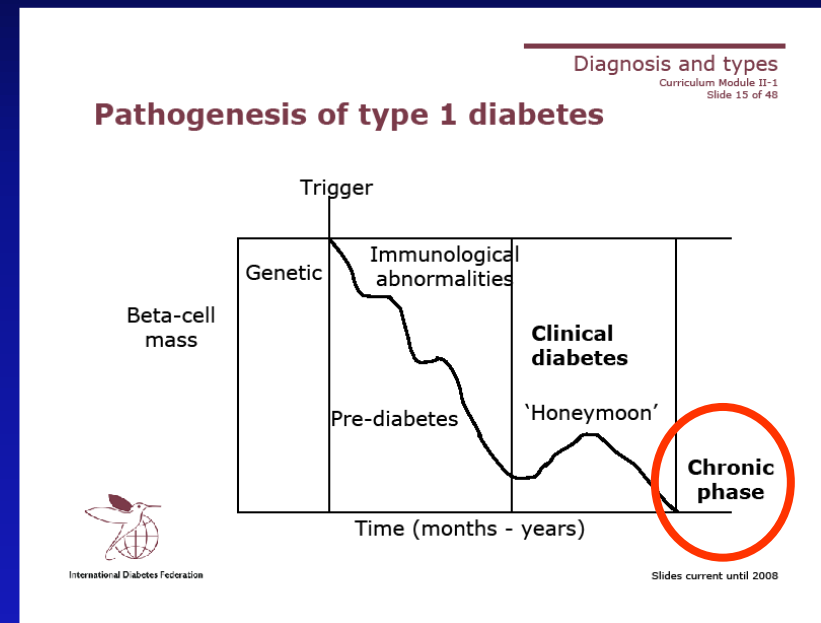
- Primero aparece hiperglucemia postprandial y después se vuelve permanente
- Al superar el umbral renal: Glucosuria y esta conlleva a poliuria y polidipsia
- El parámetro más útil para valorar la reserva pancreática en un paciente que recibe insulina es el Péptido C

# Secreción residual de insulina

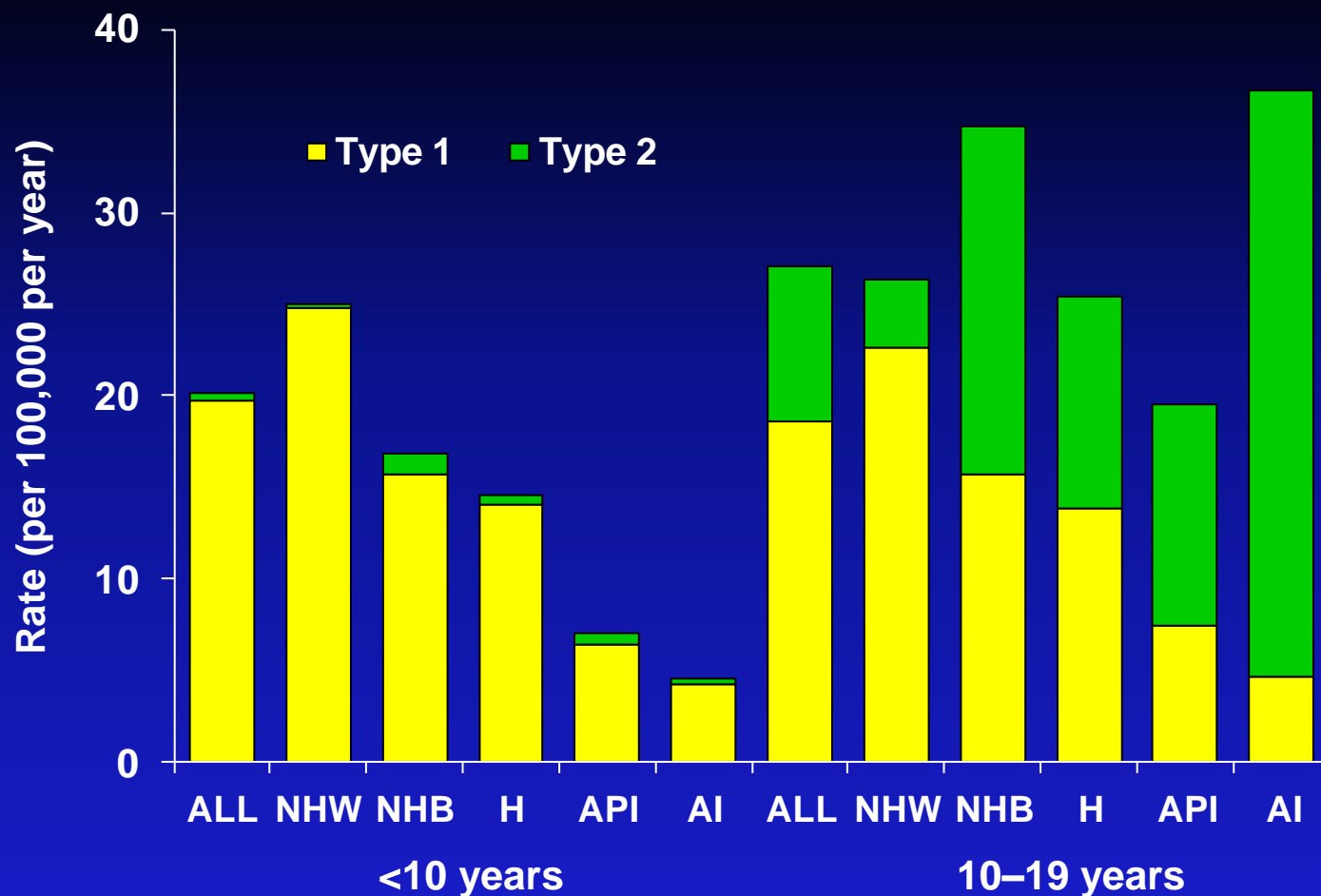


# 6. Diabetes Clínica sin secreción de insulina

- Al cabo de 2 a 3 años en la mayoría de las personas con DM 1 A desaparecen las células  $\beta$
- Aquí el paciente depende al 100 % de la insulina exógena y esto durar toda la vida



## Rate of new cases of type 1 and type 2 diabetes among youth aged <20 years, by race/ethnicity, 2002–2005



Source: SEARCH for Diabetes in Youth Study

NHW=non-Hispanic whites; NHB=non-Hispanic blacks; H=Hispanics; API=Asians/Pacific Islanders; AI=American Indians



**Gracias por su  
atención**