

## 2. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

*Dra. Ana María Gómez Medina  
Médica Internista. Endocrinóloga. Miembro  
de Número de la Asociación Colombiana de  
Endocrinología. Bogotá*

### Clasificación

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que cuenta por el 5-10% de todos los casos de diabetes, es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, llevando a la deficiencia absoluta de insulina, por lo cual los pacientes requieren insulina exógena y desarrollarán cetoacidosis diabética si ésta no se les suministra<sup>(25,26)</sup>. En el caso específico de la destrucción autoinmune celular pancreática son útiles para el diagnóstico las determinaciones de autoanticuerpos contra células de islotes (ICA) u otros autoanticuerpos (anticuerpos contra la decarboxilasa de ácido glutámico [AntiGAD], insulina, y tirosin fosfatasa IA-2 e IA2 $\beta$ ) en suero. Un resultado positivo es indicativo de diabetes mediada inmunológicamente, puesto que se encuentran presentes en 85 a 90% de los pacientes, correspondiendo al 5-10% de todos los casos de diabetes<sup>(25,27)</sup>. Sin embargo, algunos pacientes pueden carecer de evidencia de autoinmunidad y no tienen otra causa conocida de destrucción de las células  $\beta$ , lo cual constituye la diabetes idiopática, que corresponde a un mínimo de los casos, en especial en pacientes con ancestros africanos o asiáticos<sup>(25,27)</sup>.

En forma global, el proceso patológico se presenta antes de los 30 años, de allí la consideración previa como diabetes de inicio juvenil, aunque actualmente se reconoce que puede ocurrir a cualquier edad.

### Contexto

Según estadísticas de los CDC, 23,6 millones de personas en Norteamérica (7,8% de la población) tienen DM. En el año 2007 se realizó el diagnóstico de 1,6 millones de nuevos casos de DM en personas de 20 años o más, alcanzando la DM1 una prevalencia, en residentes de Estados Unidos entre 0 y 19 años, de 1,7 / 1.000 habitantes<sup>(27)</sup>. La incidencia global de DM1 ha aumentado durante las últimas décadas hasta 5,3% anual en EE.UU. Si la tendencia actual continúa, se espera que se dupliquen los casos nuevos en niños europeos menores de 5 años entre 2005 y 2020, y la prevalencia de casos en individuos menores de 15 años aumentará en 70%, fenómeno característico de una desviación

a la izquierda hacia una edad más temprana, sin que estén del todo dilucidados los factores implicados en el fenómeno de crecimiento de la patología<sup>(27)</sup>. El proceso parece desarrollarse en pacientes genéticamente susceptibles, disparado por uno o más agentes ambientales, con progresión en meses o años durante los cuales el paciente se encuentra asintomático y euglucémico, reflejando el gran número de células  $\beta$  que deben destruirse para que se presente el estado de hiperglucemia<sup>(27,28)</sup>.

## Factores genéticos

Actualmente es bien conocido el requerimiento de una predisposición genética específica para el desarrollo de la DM1. Sin embargo, la correlación genética evidenciada en gemelos no es completa, pues sólo corresponde al 50% en gemelos monocigóticos y es menor del 10% en dicigóticos. Aun así, en el seguimiento a largo plazo, la mayoría de los hermanos gemelos idénticos con DM1 eventualmente expresan autoanticuerpos anti-islotos y progresan a diabetes, aunque éstos pueden aparecer hasta 30 años después de que el primer gemelo desarrolle diabetes, lo que implica que la susceptibilidad persiste de por vida<sup>(27)</sup>. Son múltiples los polimorfismos genéticos implicados en el riesgo de DM1, resultantes de estudios de asociación genética amplios, incluyendo *loci* relacionados con enfermedad celíaca, pero la mayoría de estos genes tienen efectos pequeños y múltiples variantes que no permiten su utilización como predictores de riesgo<sup>(27)</sup>. Rara vez la DM1 se debe a defectos por mutación de un solo gen. Cuando se presenta de forma monogénica suele acompañarse de otras condiciones autoinmunes por alteración de vías regulatorias. Como ejemplos se encuentran el síndrome IPEX (disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al X) por mutación del gen *Foxp3* o el síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (APS-1) por alteración del factor de transcripción AIRE que lleva a condiciones autoinmunes severas por inhibición de expresión de moléculas periféricas<sup>(27)</sup>. Cabe resaltar el papel de la asociación CCR5, por una inserción de 32 pares de bases en un receptor de quimiocinas, con pérdida de la función de éste, y en el caso de homocigotos, una disminución de 2 veces el riesgo de DM1<sup>(27-29)</sup>. Los principales genes implicados en el riesgo son los correspondientes al complejo mayor de compatibilidad (CMH) y el HLA. La región del cromosoma 6p21 (llamada *locus* de diabetes mellitus insulino-dependiente IDDM1) es crítica para el desarrollo de muchas enfermedades autoinmunes, y se ha determinado que sus polimorfismos de nucleótido simple aumentan de forma modesta el riesgo (OR 1,2-1,3)<sup>(27,28,30)</sup>. Sin embargo, esta tendencia refuerza el concepto de que las moléculas HLA de clase II son claves en la susceptibilidad, incluyendo el haplotipo DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602, que se encuentra en más del 20% de la población, pero

sólo en 1% de los pacientes confiere una protección dominante contra la DM1<sup>(27)</sup>. En el espectro final de susceptibilidad se encuentran los individuos con el haplotipo heterocigoto DR3/4-DQ8, con mayor riesgo. Sin embargo, sólo 30-50% de los pacientes lo presentan, lo cual refleja la complejidad del compromiso genético en la DM1<sup>(27,28)</sup> (**tabla 1**). El de la insulina es otro de los genes principales implicados en la aparición de DM1. Localizado en el cromosoma 11, sus mutaciones favorecen el reconocimiento de la insulina como autoantígeno y contribuyen a la susceptibilidad, dado el polimorfismo de la región promotora del gen. Dicha zona presenta repeticiones en tándem de número variable (VN-TRs) que confieren mayor riesgo, en el caso de VNTR tipo 1 (repeticiones cortas) o efecto protector, en el tipo 3 (repeticiones largas)<sup>(27)</sup>. El gen PTPN22, identificado recientemente, codifica una proteína tirosin-fosfatasa linfoide (LYP), cuyas variantes alélicas confieren riesgo en otras enfermedades autoinmunes, actuando como parte del eje de señales, crucial para la activación de las células T autorreactivas en la periferia. De igual forma, el CTLA-4 es un alelo que codifica la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, la cual es clave para la apropiada regulación negativa de las respuestas inmunes, y sus mutaciones también se han implicado en otras entidades autoinmunes como el lupus eritematoso y la artritis reumatoide<sup>(27,28)</sup>. Finalmente, se estima que el 48% de la agregación familiar puede adjudicarse a *loci* conocidos, y el CMH contribuye con 41%. Por ejemplo, los hermanos con el mayor riesgo HLA DR y DQ (heterocigotos DR3/DR4) que heredan ambas regiones idénticas de HLA pueden tener un riesgo de desarrollo de autoinmunidad tan alto como del 80%, con un riesgo similar de diabetes. El riesgo durante la vida se aumenta en forma marcada para los parientes de individuos con DM1, en promedio de 6% para su descendencia, 5% para los hermanos y 50% en gemelos idénticos (en caso de dicigóticos, el riesgo es similar a hermanos no gemelos), frente a 0,4% en pacientes sin historia familiar y 90% en parientes de primer grado con dos tipos de autoanticuerpos marcadores positivos<sup>(27,28,29)</sup>.

## Factores disparadores

Sumados a la predisposición genética se han tratado de identificar factores disparadores de la enfermedad. Sin embargo, las asociaciones planteadas no han sido demostradas a cabalidad, por la aparente necesidad de múltiples eventos que difieren en cada individuo o población y que pueden cursar con mecanismos de *hit-and-run* (golpear y correr) que no dejan rastro molecular y por tanto es difícil de demostrar causalidad, incluyendo: perinatales, debidas a virus y por dieta.

## Perinatales

Estudios en población europea identificaron factores predisponentes como: edad materna mayor de 25 años, preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal e ictericia (en especial asociada a incompatibilidad AB0). Fueron factores protectores el bajo peso al nacer y la baja talla. Sin embargo, las asociaciones fueron débiles, y más importantes cuando la enfermedad inició antes de los 10 años de edad<sup>(27,33)</sup>.

**TABLA 1. GENES IMPLICADOS EN RIESGO DE DM1<sup>(27,28,29)</sup>.**

Genes HLA-CMH	Enfermedad celiaca	Varios	Protectores
HLA-DR3	RG51	Preproinsulina	DR4C subtipos DRB1*0403, DPB1*0402)
DQB1*0201 (DR3-DQ2)	IL18RAP	PTPN22	DQB1*0602
DR4	CCR5	CTLA-4	DRB1*1501- DQA1*0102- DQB1*0602
HLA-DQ alpha	TAGAP	Helicasa inducida por INF	
HLA-DQ beta	SH2B3	Receptor IL2 (CD25)	
DQB1*0302 (DR4-DQ8)	PTPN2	Gen similar a la lectina (KIA0035)	
HLADR		ERBB3e	
		BACH2	
		PRKCQ	
		CTSH	
		C1QTNF6	

## Virus

Desde 1926 se ha planteado la relación con enterovirus, por variaciones estacionales del inicio de diabetes y por estudios epidemiológicos, como el desarrollado tras una infección epidémica de Coxsackievirus B4 (CVB4) en 1971 en las islas de Pribilof (Alaska). Sin embargo, no se encontró diferencia en la frecuencia de DM1 en el seguimiento a cinco años entre los sujetos infectados y no infectados. En estudios posteriores se ha demostrado de forma aislada la capacidad viral de infectar y destruir células  $\beta$  en modelos animales y en células humanas *in vitro*, pero en estudios de autopsia no se ha demostrado en forma consistente el compromiso por Coxsackie, Epstein-Barr, sarampión o citomegalovirus<sup>(27,31)</sup>. Sin embargo, estudios funcionales han encontrado respuestas aumentadas de células T para proteínas del CVB4 en niños con DM1 después del inicio de la enfermedad, incluyendo aumento de valores de IgM, moléculas HLA e INF  $\alpha$ , como parte de la respuesta contra los islotes pancreáticos. También se ha evidenciado que las infecciones por enterovirus son 2 veces más frecuentes en los hermanos de pacientes que desarrollaron diabetes que los no diabéticos, y los títulos de anticuerpos para Coxsackie se encontraban más elevados en mujeres embarazadas cuyos hijos desarrollaron DM1<sup>(27,28)</sup>. Se ha postulado una teoría de imitación molecular como causa de autoinmunidad, por la similitud entre la proteína F2C del virus Coxsackie B4 y GAD (autoantígeno principal en DM1) y por el papel de contribución aparente del HLA-DR3 en la susceptibilidad; sin embargo, la brecha entre el desarrollo de la enfermedad y el pico de actividad inmunológico limita la utilidad de los títulos virales en el estudio de los pacientes<sup>(27,31,32)</sup>.

## Dieta

Se ha propuesto que ciertos componentes de la leche de vaca, como la albúmina sérica bovina o la betacaseína, podrían disparar la respuesta autoinmune, según lo planteado por datos epidemiológicos de Finlandia, por el aumento de frecuencia de DM1 asociado a la introducción a edad temprana de productos lácteos y al alto consumo de leche durante la niñez. Sin embargo, estudios transversales no han encontrado dicha asociación, aunque en el caso de la betacaseína se evidenció proliferación de células T en 51% de los pacientes diabéticos versus 3% de sujetos normales<sup>(27,31)</sup>. De igual forma, el inicio temprano de la exposición a cereales puede favorecer el desarrollo de anticuerpos contra células de islotes. Estudios de cohorte prospectivos en recién nacidos con alto riesgo (dado por familiar de primer grado o genotipo HLA) demostraron aumento de riesgo en los expuestos a la edad de 3 meses, frente a los expuestos en edades entre 4 y 6 meses (HR 4,0-4,3 y 5.4), con asociación a cereales con glúten, también relacionado con

el riesgo de enfermedad celiaca<sup>(27,31)</sup>. Algunos estudios, por el contrario, demuestran un papel protector por el consumo de ácidos omega 3. Estudios preliminares en animales soportan dicho papel al disminuir la respuesta inflamatoria asociada con la destrucción autoinmune de las células beta<sup>(27,28)</sup>. De igual forma, los suplementos de vitamina D podrían tener un papel protector, al parecer asociado a polimorfismos para enzimas implicadas en su metabolismo que podrían interactuar con alelos del HLA y elementos de respuesta mediados por vitamina D en la región promotora del HLA-DRB1\*0301<sup>(27,28)</sup>.

## Conclusión

Son múltiples y complejos los mecanismos por los cuales se desarrolla la DM1, con interacciones que aún no han sido dilucidadas por completo pero que a futuro pueden constituir blancos terapéuticos mediante modulación de la respuesta inmune, terapia génica o identificación de factores ambientales modificables, con efecto duradero y mínimos efectos adversos.