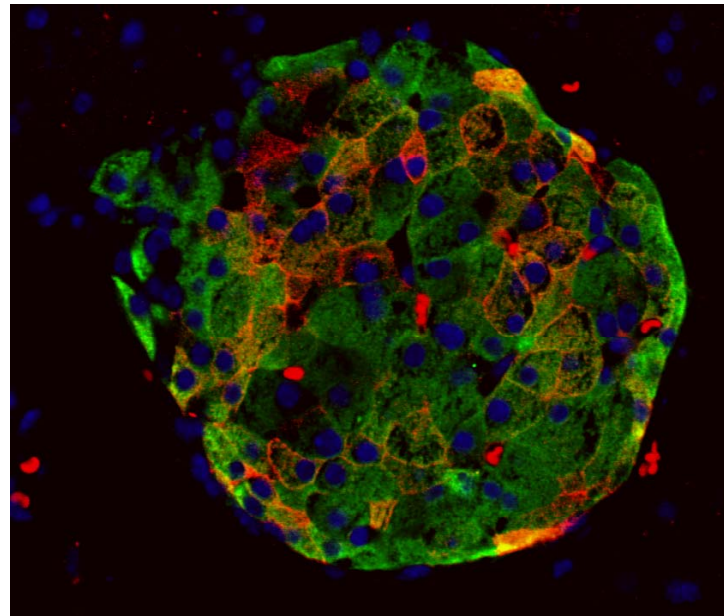


# FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETIS TIPUS 1



**Eva Aguilera Hurtado**  
**Servei d' Endocrinologia i Nutrició**



**Germans Trias i Pujol**  
Hospital



# INTRODUCCIÓ (1)

---

- La DM1 és una malaltia autoimmunitària que resulta de la progressiva destrucció de les cèl.lules  $\beta$ -pancreàtiques en el context d'una susceptibilitat genètica i una interacció amb factors ambientals
- Existeix una insulitis i una reducció progressiva de la producció d'insulina per part de les cèl.lules  $\beta$
- El procés autoimmunitari s'inicia habitualment poc després del naixement i la predisposició genètica ve determinada fonamentalment pels gens de la regió HLA



## INTRODUCCIÓ (2)

---

- El risc de desenvolupar diabetis es pot predir en base als marcadors immunològics, genètics i les proves de funció  $\beta$ -pancreàtica
- El període de latència entre la detecció dels Ac i l'inici clínic de la diabetis pot abarcar des d'anys fins a dècades
- L'inici clínic de la diabetis representa el moment en el què la majoria de les cèl·lules  $\beta$ -pancreàtiques han estat malmeses o destruïdes (fins un 5-20% poden estar preservades)
- El manteniment d'una funció  $\beta$ -pancreàtica residual comporta beneficis clínics



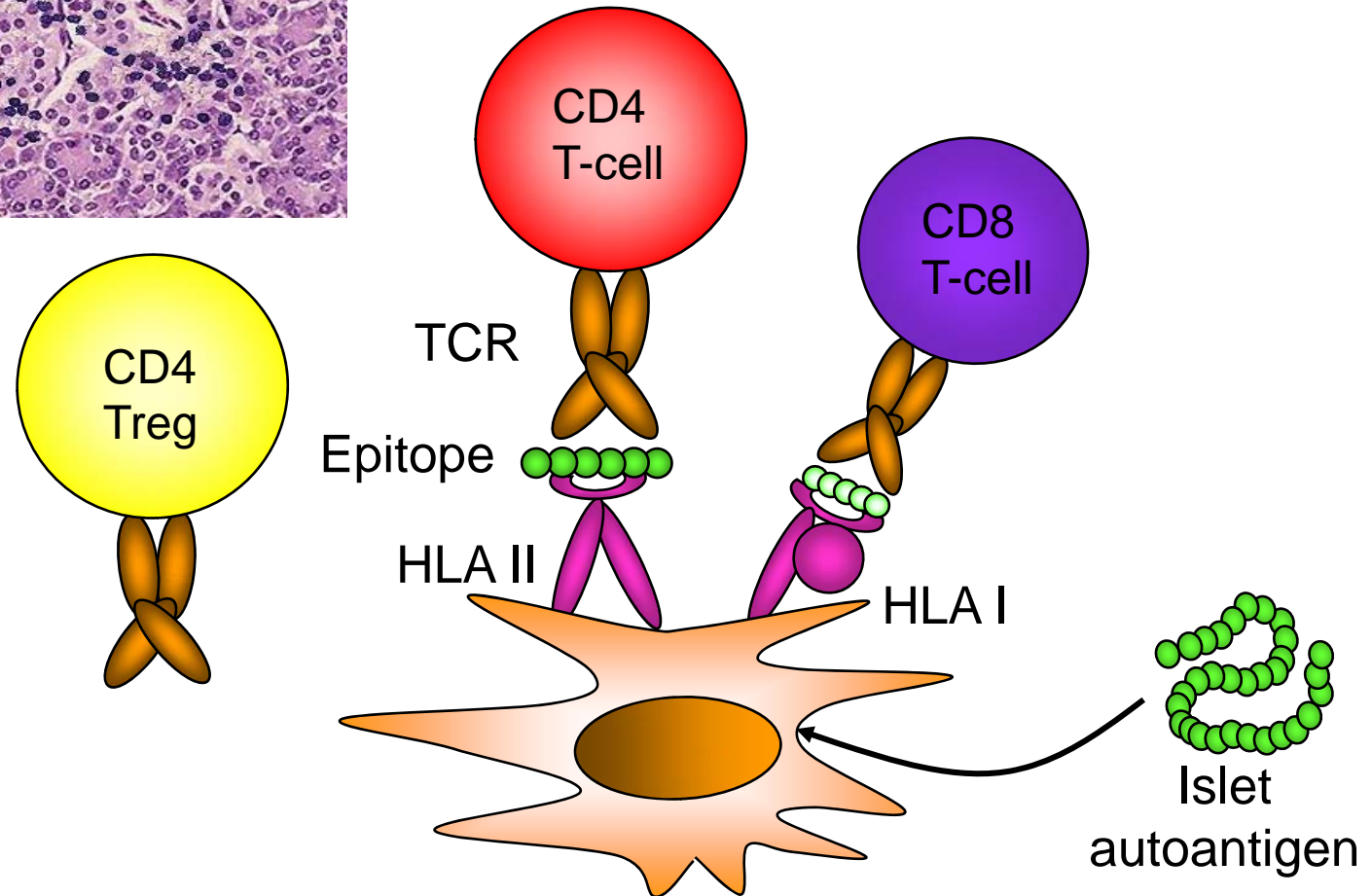
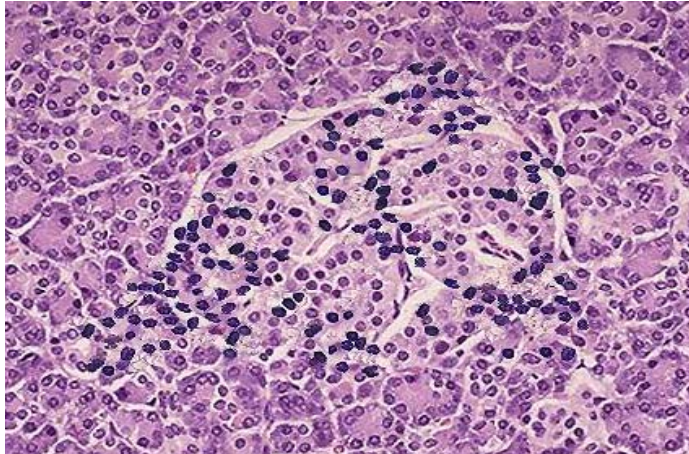
# Evidències immunopatogèniques en la DM1

---

- **Morfològic:** “insulitis”
- **Genètic:** associació amb gens del CMH
- **Immunitat humoral:** presència d'autoanticossos
- **Immunitat cel.lular:** presència de cèl.lules T autoreactives (CD8)
- **Associació:** amb altres malalties autoimmunitàries
- **Immunosupressió:** possibilitat de millorar la malaltia (anticossos, cèl.lules T)
- **Recurrència:** reaparició en diabètics trasplantats

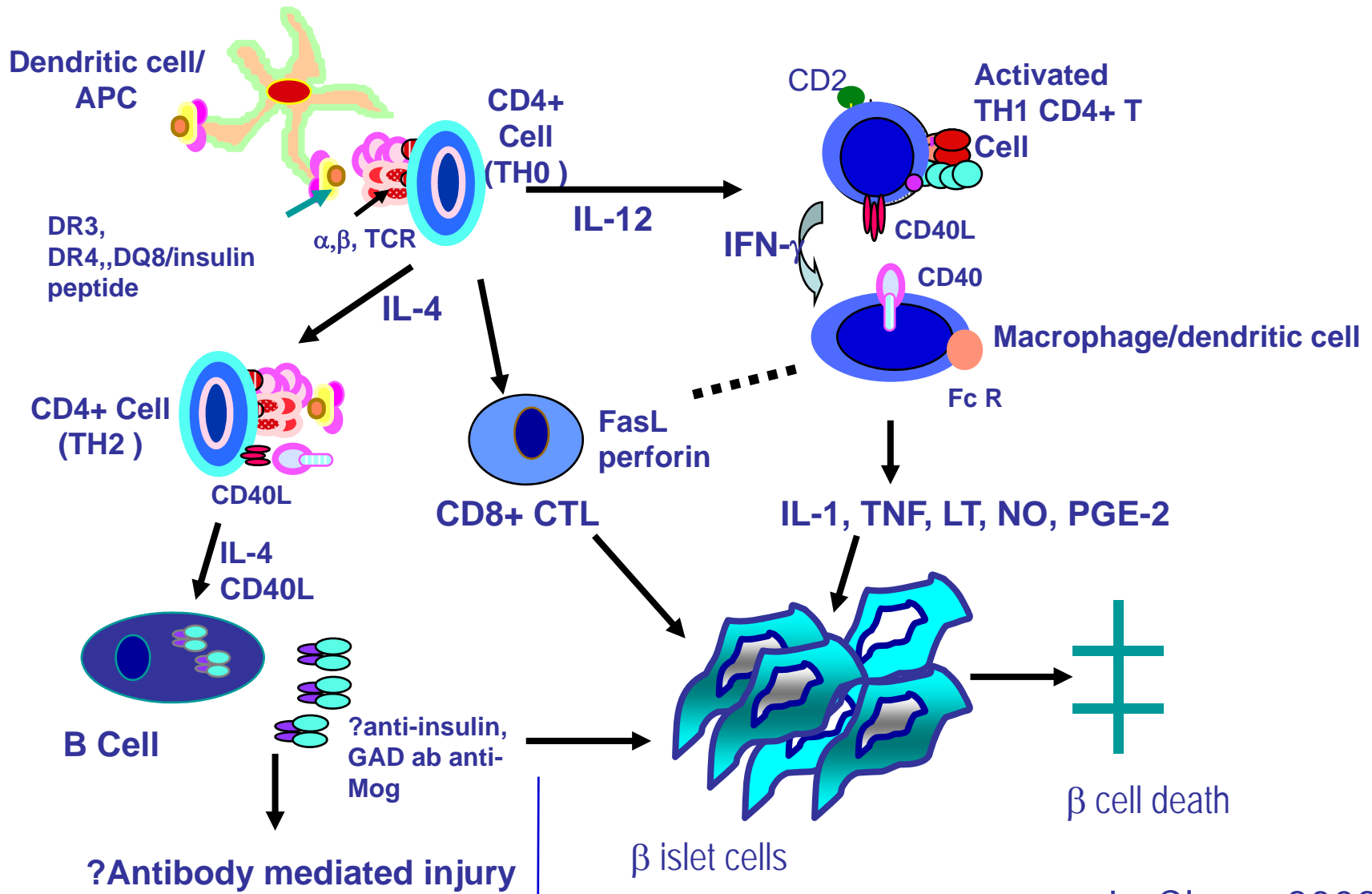


# La DM1 és una malaltia mediada per cèl.lules T





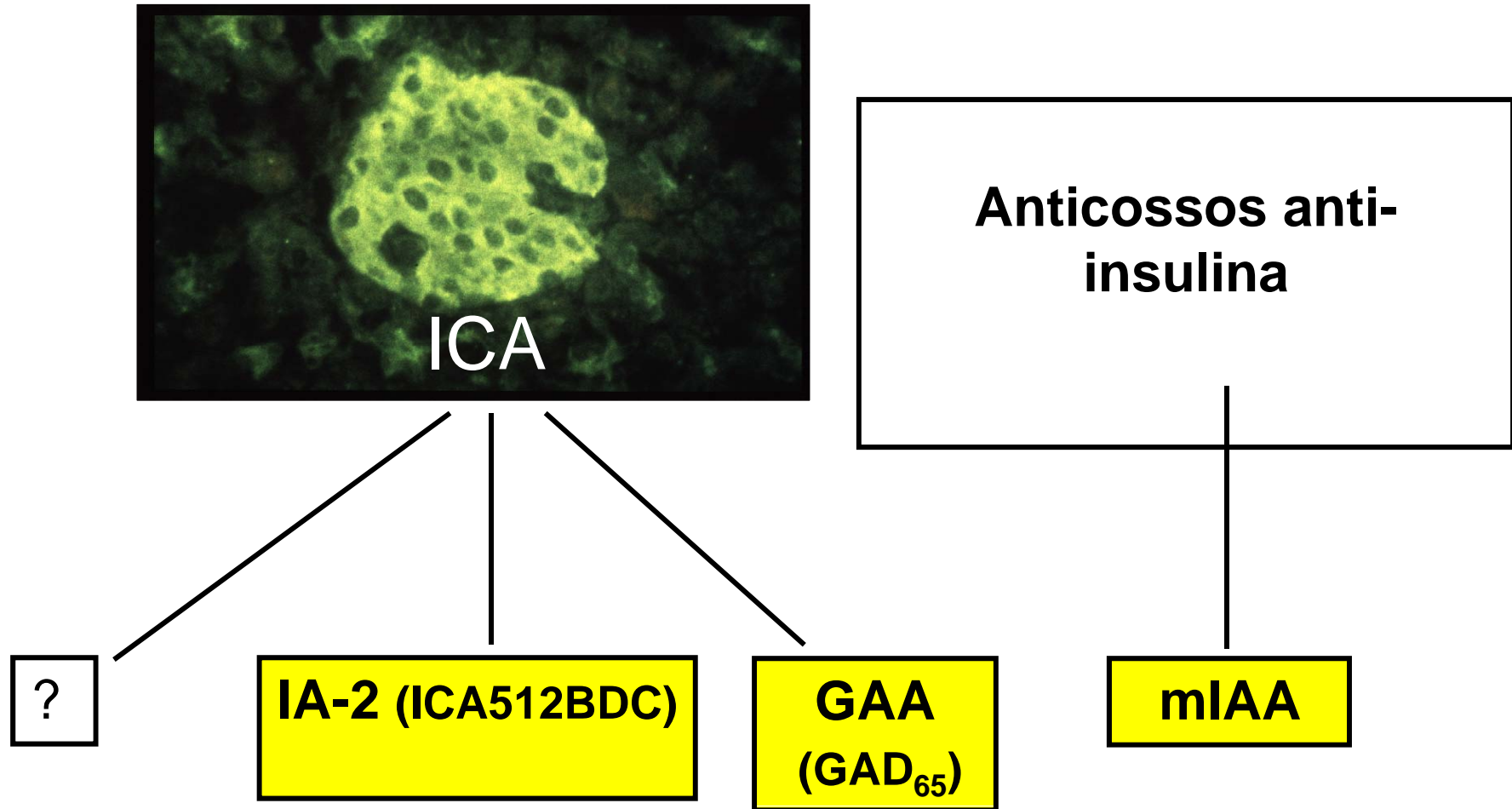
# IMMUNOFISIOPATOLOGIA DE LA DM1



L. Chess 2002



# Marcadors immunològics de la DM1





# DM1A I AUTOIMMUNITAT ASSOCIADA (1)

---

## APS-1 (Síndrome autoimmunitari poliendocrí tipus 1 o APECED)

- **Diagnòstic si presència de 2 de les 3 patologies:**
  - Hiperparatiroidisme 1<sup>o</sup>
  - M. Addison
  - Candidiasi mucocutània crònica
  - Aprox. 18% desenvolupen DM1

## APS-2 (Síndrome autoimmunitari poliendocrí tipus 2 o síndrome de Schmidt)

- **Diagnòstic si presència de 2 de les 3 patologies:**
  - DM1A
  - M. Addison
  - Malaltia tiroïdal autoimmunitària





## DM1A I AUTOIMMUNITAT ASSOCIADA (2)

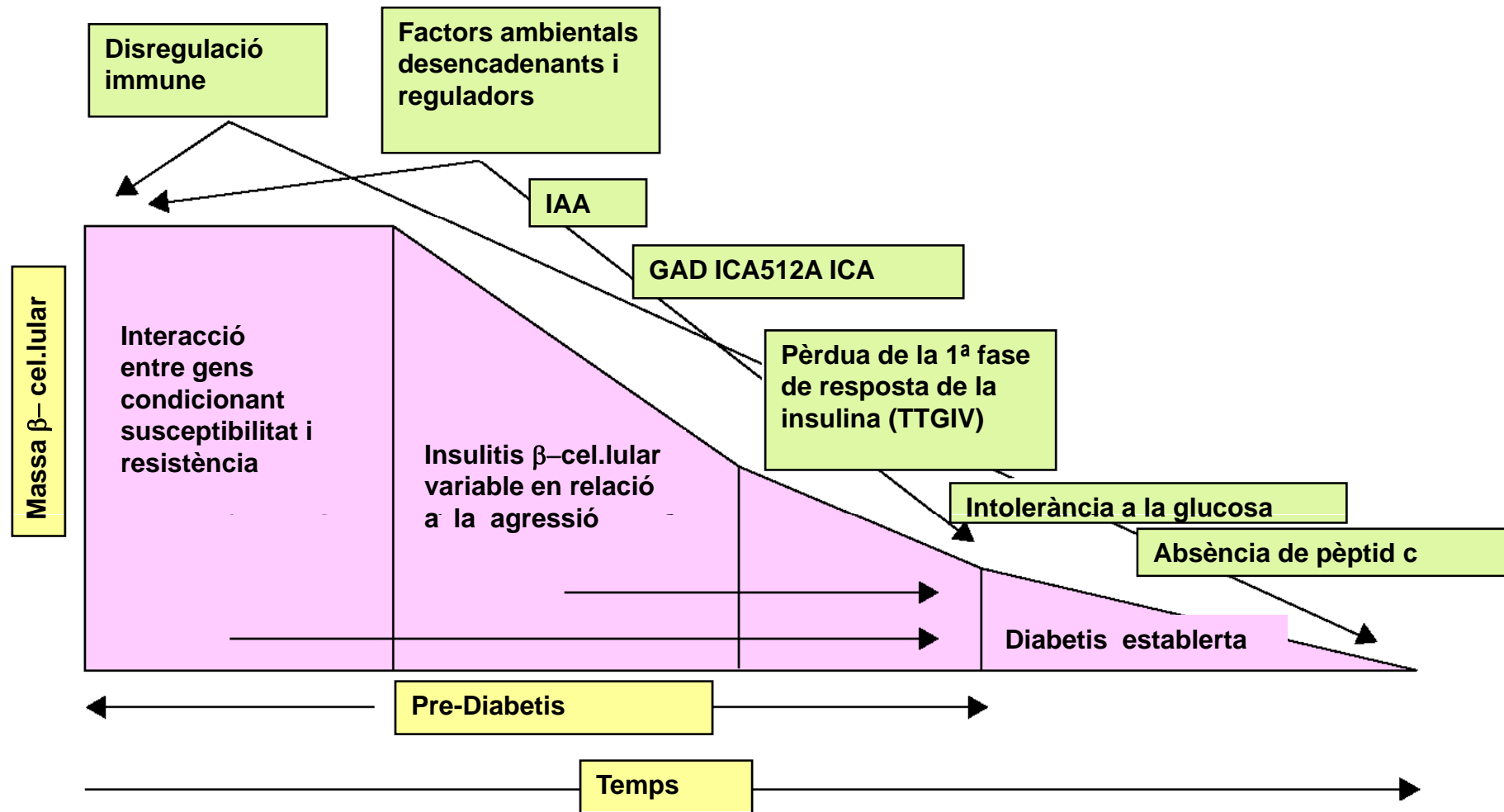
---

### SÍNDROMES DIABETIS “MONOGÈNICA”

- APS-1: HAR (Mutació en el gen AIRE-gen regulador autoimmune-cromos. 21)
- XPID (síndrome lligat al cromosoma X de poliendocrinopatia, disfunció immunitària i diarrea)
  - Afectació exclusiva homes
  - DM1A+ tiroiditis+ diarrea+ anèmia hemolítica+ eczema+ immunodeficiència amb mort a la infantesa



# ETIOPATOGENÈIA I HISTÒRIA NATURAL DE LA DM1



Adaptat d' Atkinson et al. Lancet 2001



# PRE-DIABETIS (1)

---

- Els familiars de pacients diabètics presenten un major risc de desenvolupar diabetis
- El risc i el temps per a desenvolupar diabetis es correlaciona amb:
  - ✓ N<sup>o</sup> de diferents anticossos antipancreàtics presents (habitualment progressió ràpida si múltiples anticossos positius)
  - ✓ Presència de haplotips HLA de susceptibilitat
  - ✓ Alteracions en la secreció d'insulina (pèrdua de la primera fase de la resposta de la insulina a la glucosa e.v.)



# PRE-DIABETIS (2)

---

<u>Grup</u>	<u>Risc (%)</u>
- població general	0,4
- familiars	
pares	3
fills	
• pare afectat	8
• mare afectada	3
germans	
• bessons	33
• HLA-idèntics	15
• HLA-haploidèntics	5
• HLA no idèntics	1



# GENÈTICA DE LA DM1

---

- **Malaltia poligènica: Patró d'herència desconegut (cap variant al·lèlica és capaç de produir la malaltia per sí sola)**
- **Els gens de la regió HLA (IDDM1) i locus en les proximitats del gen de la insulina (IDDM2) són els més importants**
- **Aprox. el 50% de la predisposició genètica estaria relacionada amb l'HLA**
- **El 85% de nous casos de DM1 son esporàdics, apareixent en individus sense familiars afectes**

Locus	Cromosoma	Gens candidats o microsatèl.lits
IDDM 1	6p21	HLA-DQ\DR
IDDM 2	11p15	InsulinVNTR
IDDM 3	15q26	D15s107
IDDM 4	11q13	MDU1, ZFM1, RT6, FADD/MORT1, LRP5
IDDM 5	6q24-27	ESR, MnSOD
IDDM 6	18q12-q21	D18s487, D18s64, JK (Kidd locus)
IDDM 7	2q31	D2s152, IL-1, NEUROD, GALNT3
IDDM 8	6q25-27	D6s264, D6s446, D6s281
IDDM 9	3q21-25	D3s1303
IDDM 10	10p11-q11	D10s193, D10s208, D10s588
IDDM 11	14q24.3-q31	D14s67
IDDM 12	2q33	CTLA-4, CD28
IDDM 13	2q34	D2s137, D2s164, IGFBP2, IGFBP5
IDDM 14	?	NCBI # 3413
IDDM 15	6q21	D6s283, D6s434, D6s1580
IDDM 16	?	NCBI # 3415
IDDM 17	10q25	D10s1750-D10s1773

*Adaptat de Devendra et al. BMJ 2004*



# HLA

---

Human Leukocyte Antigen

Complex histocompatibilitat humà

Proteïnes de superfície

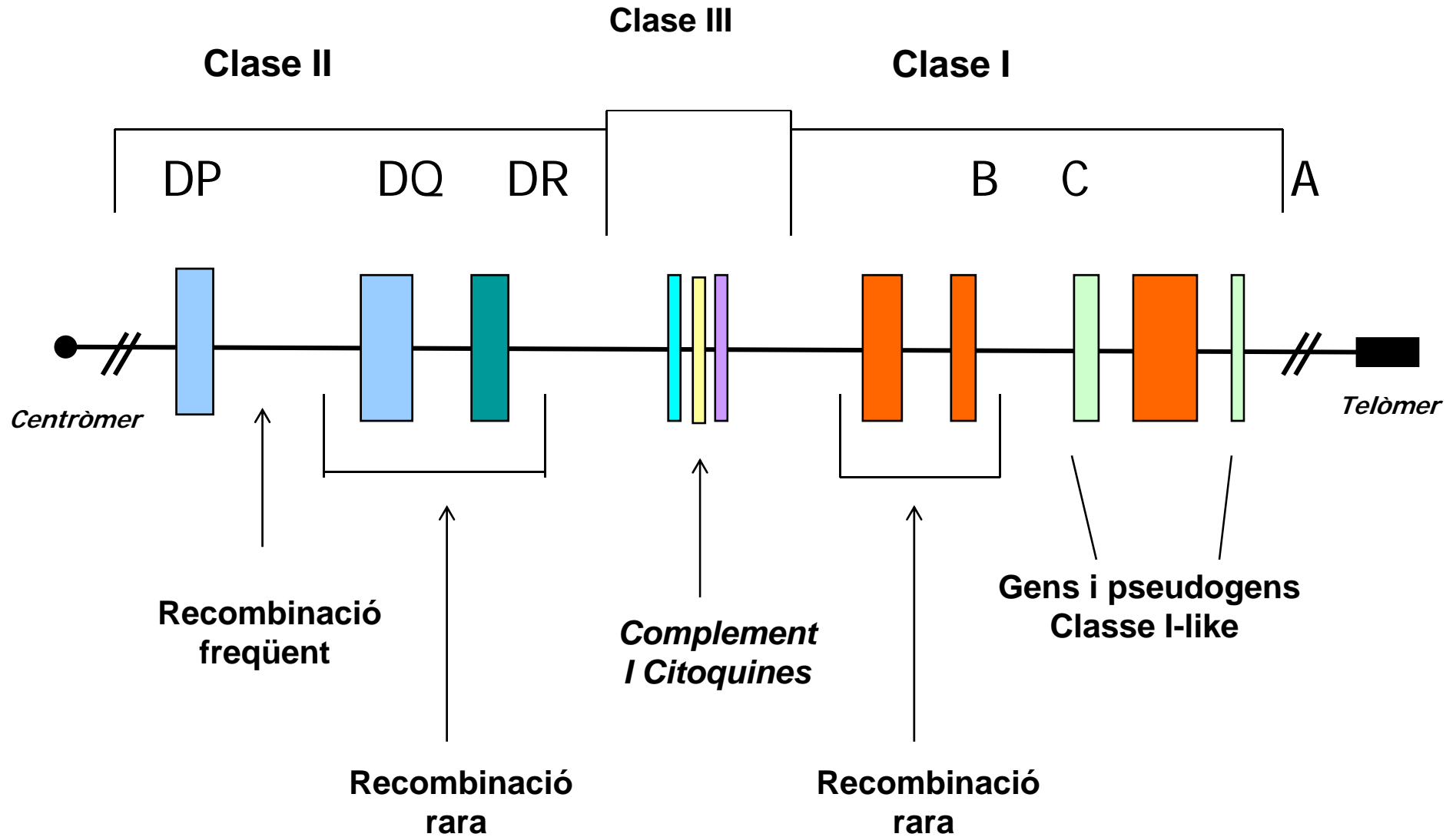
Important en la distinció d'allò propi

Presenten pèptids antigènics a les cels T

**CLASSE I: A,B,C      CLASSE II: DR,DQ, DP**



# HLA (Human Leukocyte Antigen Complex) (6p21.31)



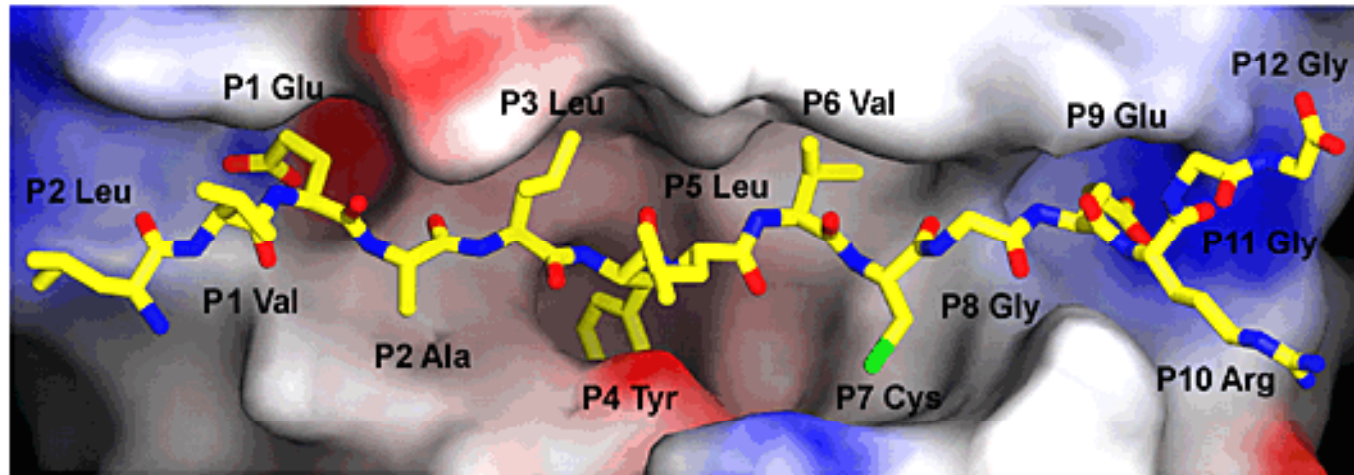
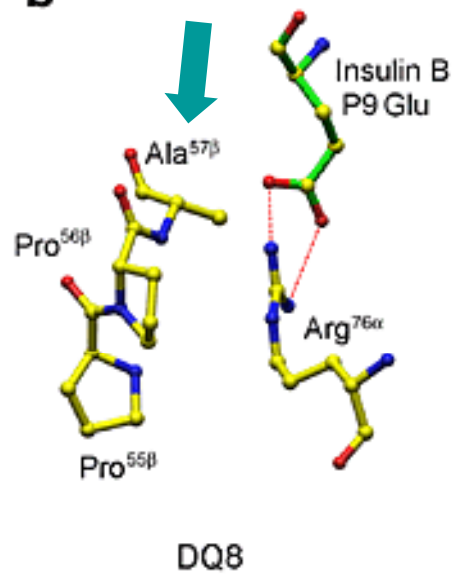
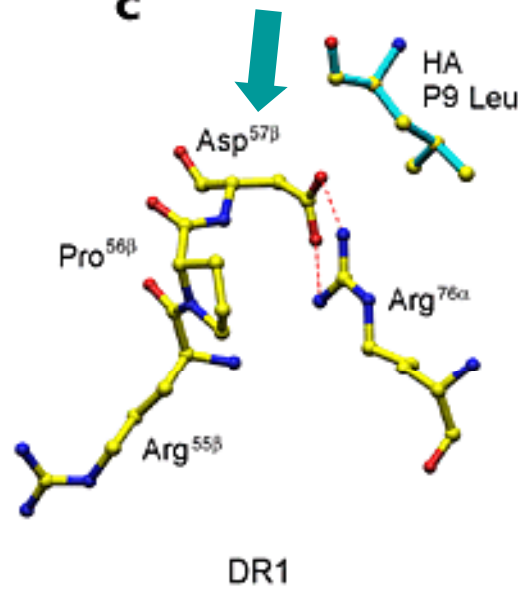
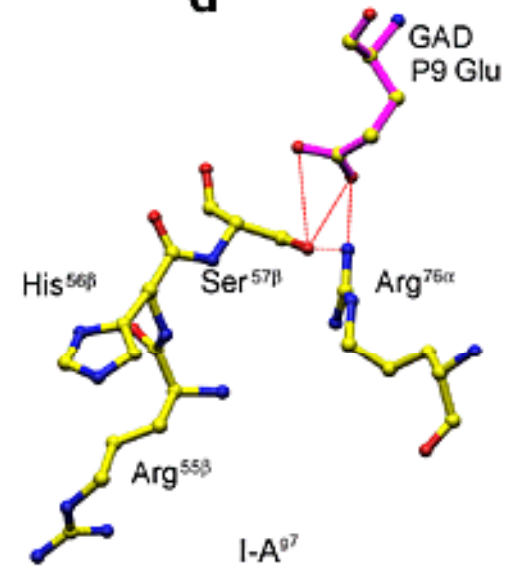




# HLA-DQ

---

- El mecanisme pel qual les variants de l'HLA-DQ determinen la susceptibilitat o protecció enfront la DM1 s'ha relacionat amb l'aminoàcid en la posició 57 de la cadena DQB1:
  - Absència Asp → Susceptibilitat
  - Presència Asp → Protecció
- La substitució de l'Asp per un altre aminoàcid (generalment Ala) alteraria la zona d'unió a l'Ag que formen les molècules de classe II, condicionant els pèptids que poden ser presentats de forma efectiva als receptors de cels. T.

**a****b****c****d**

## Haplotips HLA-DQA1 i DQB1 associats a susceptibilitat o resistència al desenvolupament de la DM1 en població caucàsica

Risc	HLA		
	HLA DRB1	HLA DQA1	HLA DQB1
Risc elevat	0401, 0402, 0405	0301	0302 (DQ 8)
	0301	0501	0201 (DQ 2)
Risc moderat	0801	0401	0402
	0101	0101	0501
	0901	0301	0303
Protecció dèbil o moderada	0401	0301	0301
	0403	0301	0302
	0701	0201	0201
	1101	0501	0301
Protecció forta	1501	0102	0602
	1401	0101	0503
	0701	0201	0303

*Adaptat d'Atkinson et al. Lancet 2001*



# EL LOCUS IDDM2

Predisposició

*IDDM2*

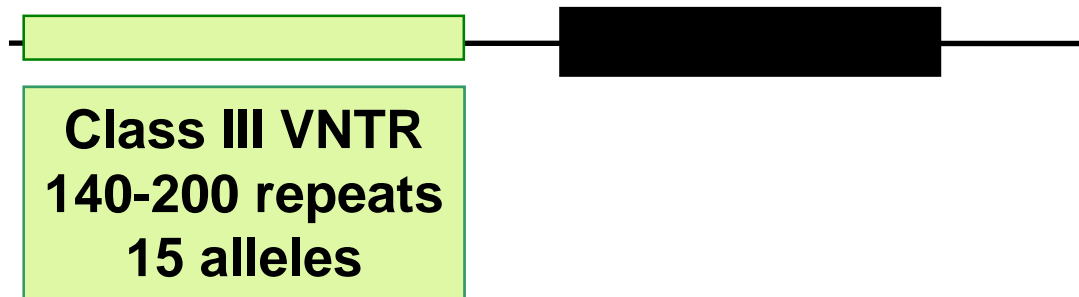
*Insulin Gene (INS)*



Protecció

*IDDM2*

*Insulin Gene (INS)*



VNTR = Variable Number of Tandem Repeats



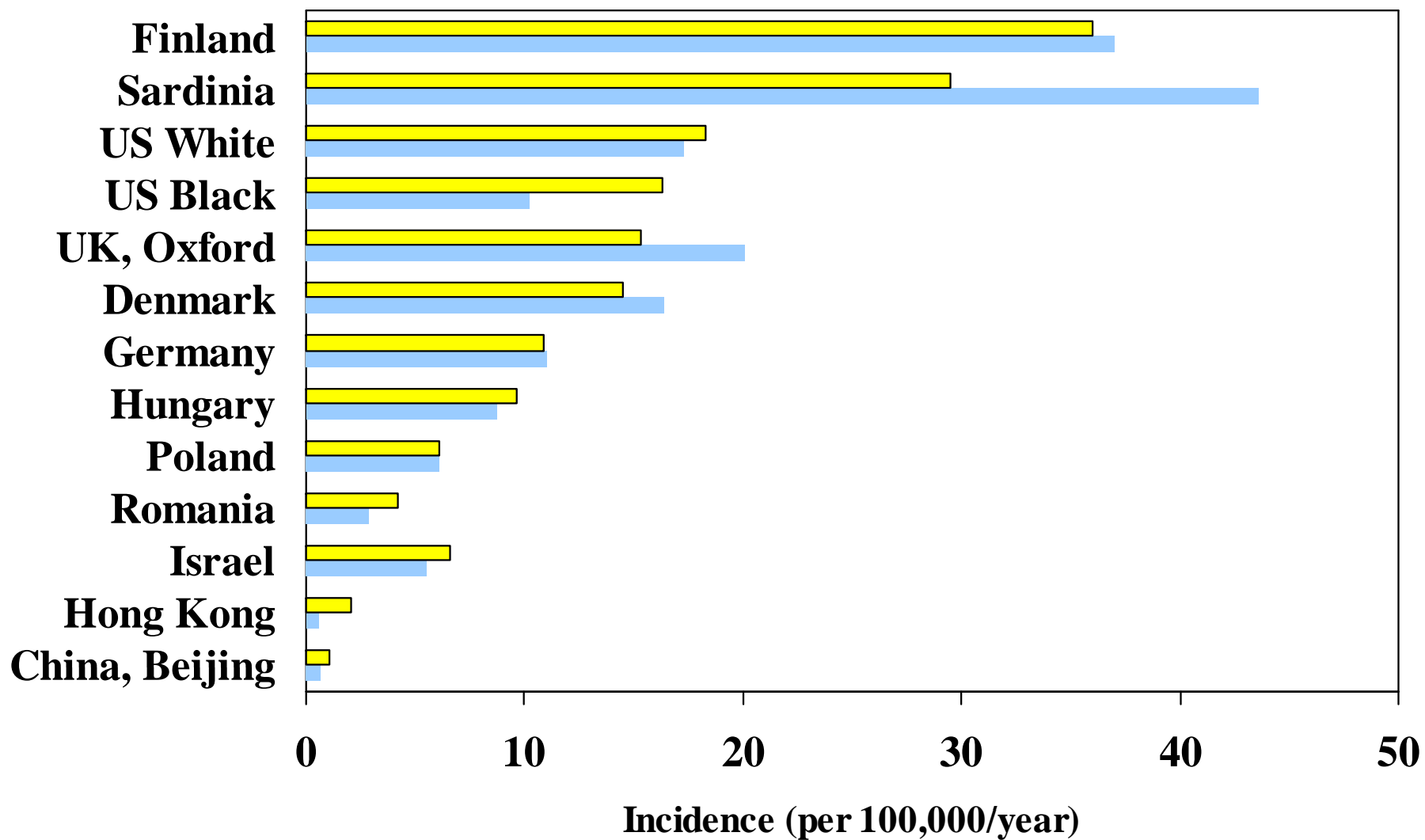
# FACTORS AMBIENTALS

---

- **Infeccions víriques: enterovirus, rubeola congènita, CMV**
  
- **Factors dietètics:**
  - Exposició precoç a llet de vaca
  - Àcids omega-3 reducció risc
  
- **Toxines: Derivats nitrosos**



# Incidència mundial DM1 en nens >14 anys

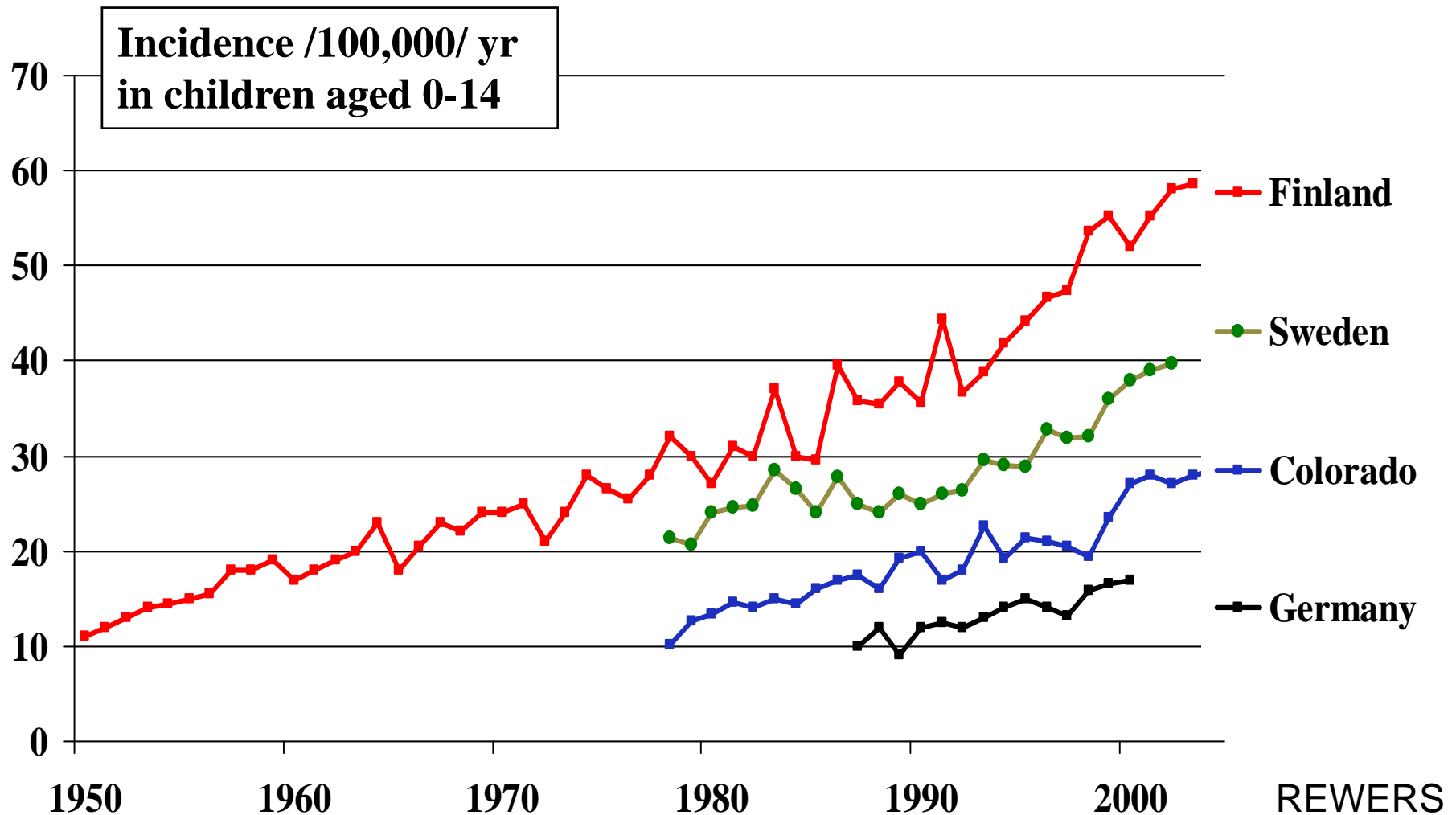


Karvonen et al., *Diabetes Care*, 23, 2000

Boys Girls

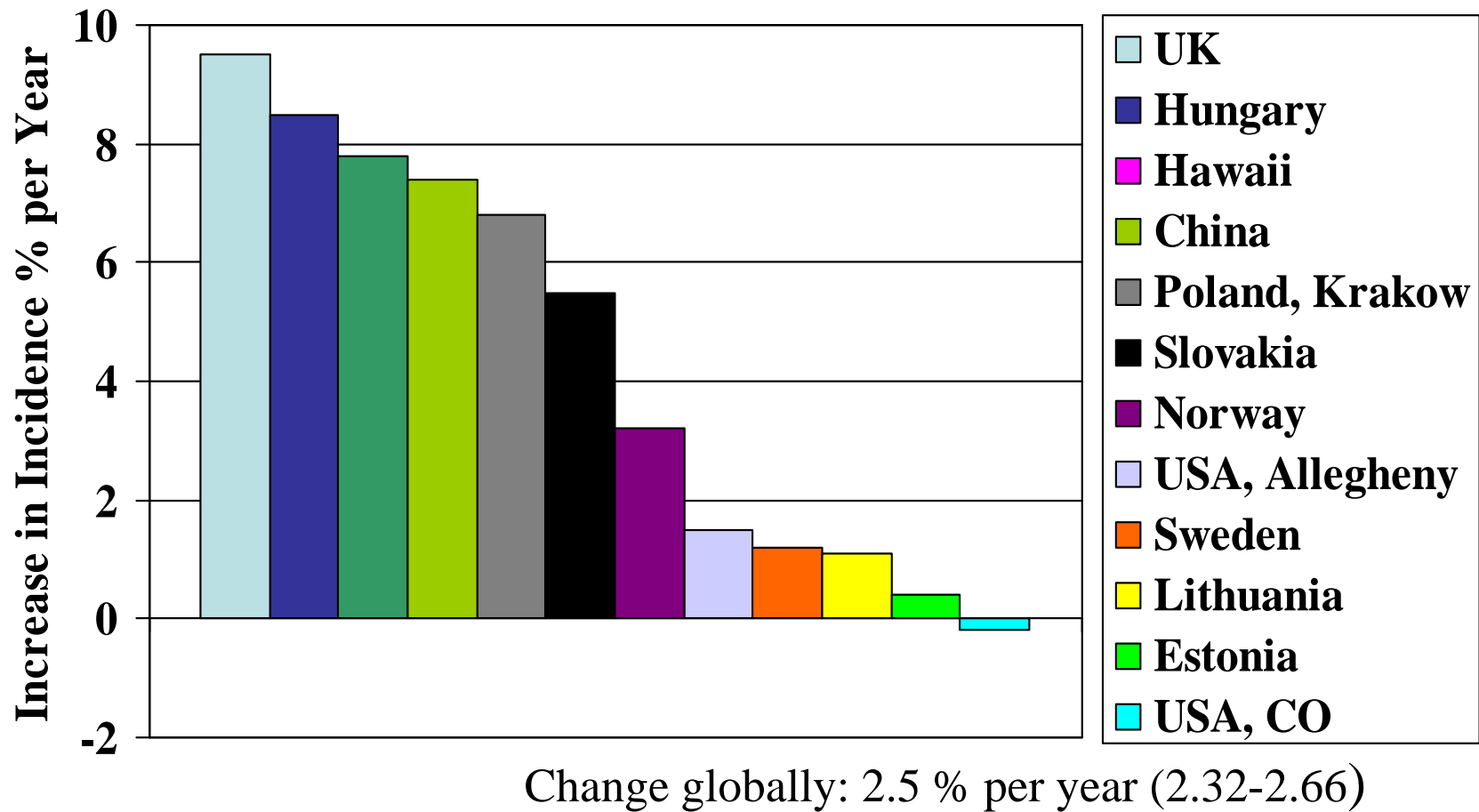


# La incidència de la DM1 està augmentant un 3-5% any per factors ambientals?





# Increment relatiu de la incidència de la DM1 en nens de <14 anys





# **CLASSIFICACIÓ DE LA DIABETIS MELLITUS**



# CLASSIFICACIÓ ADA DM1 (1997)

---

## ➤ DM1A o IMMUNOLÒGICA:

- Marcadors de destrucció cèl.lula  $\beta$  (ICA, GAD, IA-2, IAA)
- Associació a l'HLA
- Secreció insulina baixa o nul.la
- Desenvolupament habitualment a la infantesa o adolescència

➤ *Ràpidament progressiva*

➤ *Lentament progressiva (LADA)*

## ➤ DM1B o IDIOPÀTICA



# LADA

## **(latent autoimmune diabetes in adults)**

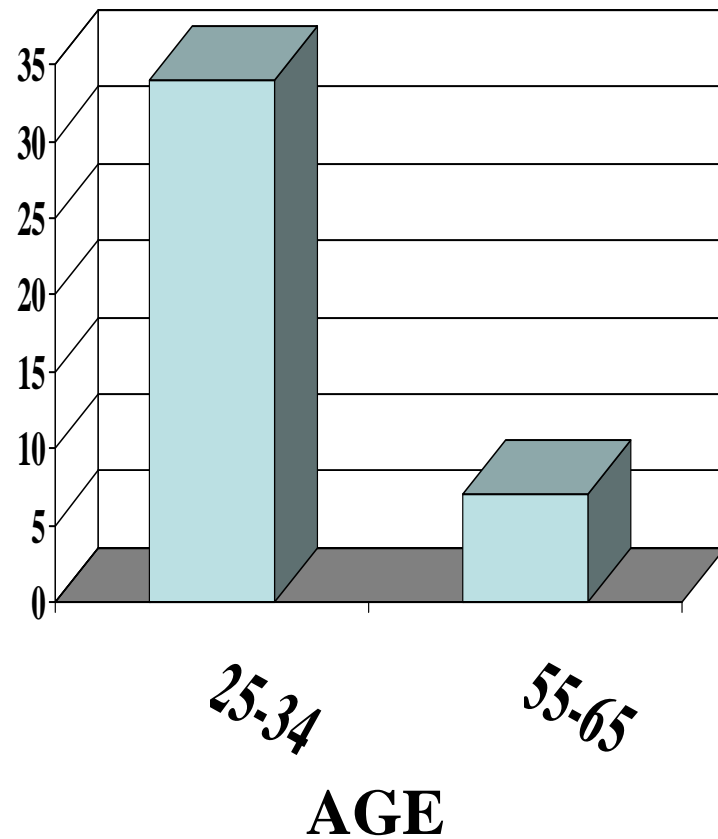
---

- **Inici en l'edat adulta (>30 anys)**
- **Positivitat Ac antipancreàtics (GAD)**
- **IMC més baix que DM2**
- **Pèptid C més baix que DM2**
- **Període inicial de control d'almenys 6 mesos sense insulina**
- **Progressió ràpida a insulinopènia**

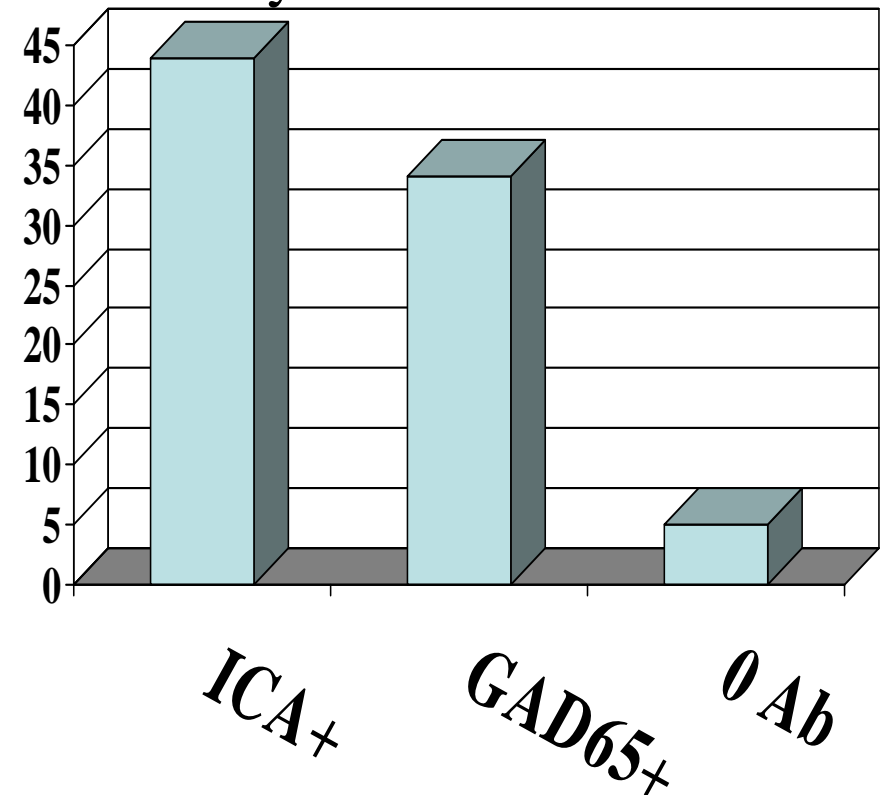


# LADA: Latent Autoimmune Diabetes Adults (estudi UKPDS)

% GAD +



Insulin by 6 Years





# DM1B O IDIOPÀTICA

---

- **No evidència d'autoimmunitat**
- **Múltiples nomenclatures: *diabetis “Flatbush”, “diabetis amb tendència a la cetosi”, diabetis “atípica”, diabetis “1,5”....***
- **Etiopatogènia desconeguda:**
  - **Destrucció no autoimmune  $\beta$ -cel.lular amb recuperació posterior**
  - **Lipotoxicitat/Glucotoxicitat**
- **No associació a l'HLA**
- **Grau de deficiència d'insulina variable**
- **Requeriments d'insulina fluctuants**
- **Majoria origen afroamericà, asiàtic o latinoamericà**
- **Escassa informació en població caucàsica**
- **Associació a obesitat o sobrepès**
- **Història familiar DM2**

**GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ**

