



Esquemas de Fisiopatología de la DM1 y DM2

Programa de Ayudantes Alumnos 2020
Fisiopatología I

Presentación temprana (<25^a)

Insulino-requiriente desde el diagnóstico

+ Asociación con enfermedad celíaca y tiroiditis de Hashimoto
(hacer screening anual de ambas), también enfermedad de Addison

DM1

HNE

1º Fase de marcadores génicos

Genes de susceptibilidad [IDDM] (+)

- Genes HLA (DR2-DR3-DQ)
- Gen preproinsulina

2º Fase de marcadores inmunológicos

Destrucción de la célula β por mecanismo de
daño tipo IV (inmunidad celular)
+ **ICA** como epifenómeno (no patogénicos)

La destrucción se compensa gastando la
RPIM:

Hiperinsulinismo por célula β remanente
mantiene la normoglicemia

3º Fase de marcadores metabólicos

Aparecen

- Insulinopenia
 - Hiper glucagonemia (por desinhibición)
- = **Hiperglicemia**
+ Alto riesgo de CAD

Evento gatillante de
autoinmunidad

¿Infección viral de la célula β ?

- Lisis celular
- Mimetismo molecular

↓ **RPIM** = ↓ capacidad de responder a
aumentos de la demanda de insulina
(hiperglicemia de estrés, ↑HCR)

↓ ↓ **RPIM** = intolerancia a la glucosa

RPIM = 0

→ hiperglicemia de ayuno
que empeora
progresivamente

Mecanismo:

Pérdida de la tolerancia inmunológica

1º **"PRIMING"** → *antígenos primarios* (insulina, GAD)
se procesan por células de la I-innata, que los
presentan a los L ϕ TCD4

→ montan respuesta **Th1** contra células β

Inmunidad celular
INSULITIS: Infiltración
mononuclear: M ϕ y
L ϕ TCD8 **destruyen** las
células β

Inmunidad humoral
L ϕ B producen ICA
- IAA
- GADA

2º **"POTENCIACIÓN"** → la destrucción causa
exposición de *antígenos secundarios*
(fogrina, ZnT8) y se generan nuevos L ϕ T
autorreactivos → mayor destrucción

Destrucción → → → **islotos atróficos**

DM1 (A)

- Predisposición genética (IDDM) y edad de presentación temprana (<25 años)
- ICA (+) → IAA, GADA / IA-2αA, IA-2βA (fogrina), ZnT8A
- Insulino-requirientes desde el diagnóstico
- Frecuente debut con CAD (por progresión de la destrucción autoinmune o por factor estresor que aumenta las HCR/superpone disfunción beta)
- **Honeymoon**: disminución de los requerimientos de insulina del paciente los primeros ~6 meses tras el debut. Esto porque la descompensación que permitió el diagnóstico implica un aumento de las HCR y una disfunción de las células β remanentes (por mediadores inflamatorios y/o glucolipotoxicidad de la descompensación misma) → estos factores desaparecen en el paciente ya estabilizado, que recupera así parte de su función betacelular y requiere menos insulina exógena.

DM1B

- Igual clínica, pero ICA (-).
- Podrían tratarse de **KPDM (Ketosis Prone Diabetes Mellitus)**: fenotipo y factores de riesgo de DM2, pero debutan con CAD.

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)

Las mismas características que la DM1

- Predisposición genética
- ICA (+)
- Insulino-requirientes

Pero con edad de presentación tardía (>30 años).

→ posiblemente se explica por un **modelo de progresión benigno**, en el que la actividad autoinmune es intermitente. Esto permite que se contrarreste la destrucción de células beta con proliferación durante varios años.

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

- Diabetes por alteraciones monogénicas, disfunción de genes relacionados con la maduración de la célula beta o la secreción de insulina. Puede asociar alteraciones hepáticas y/o renales según gen.
- Edad de presentación temprana (<25 años)
- ICA (-)
- Tratamiento de elección son las sulfonilureas, no necesariamente insulina.
- Herencia autosómica dominante, por lo que se suele sospechar ante historia de varias generaciones familiares con DM

Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APS-1): inmunodeficiencia + candidiasis mucocutánea crónica + (hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal y DM1) por mutación del gen **AIRE** → alteración de la tolerancia inmunológica central / selección negativa (no se eliminan los LφT autorreactivos en el timo)

Síndrome de inmunodeficiencia y poliendocrinopatía ligado a X (IPEX): inmunodeficiencia + enteropatía autoinmune + dermatitis + tiroiditis + DM1 por mutación del gen **FOXP3** → alteración de la tolerancia inmunológica periférica (no se diferencian los LφT reguladores CD4 y CD25)

DM2

INSULINORRESISTENCIA

↓ respuesta de los tejidos periféricos insulino-trópicos a los efectos **metabólicos** de la insulina

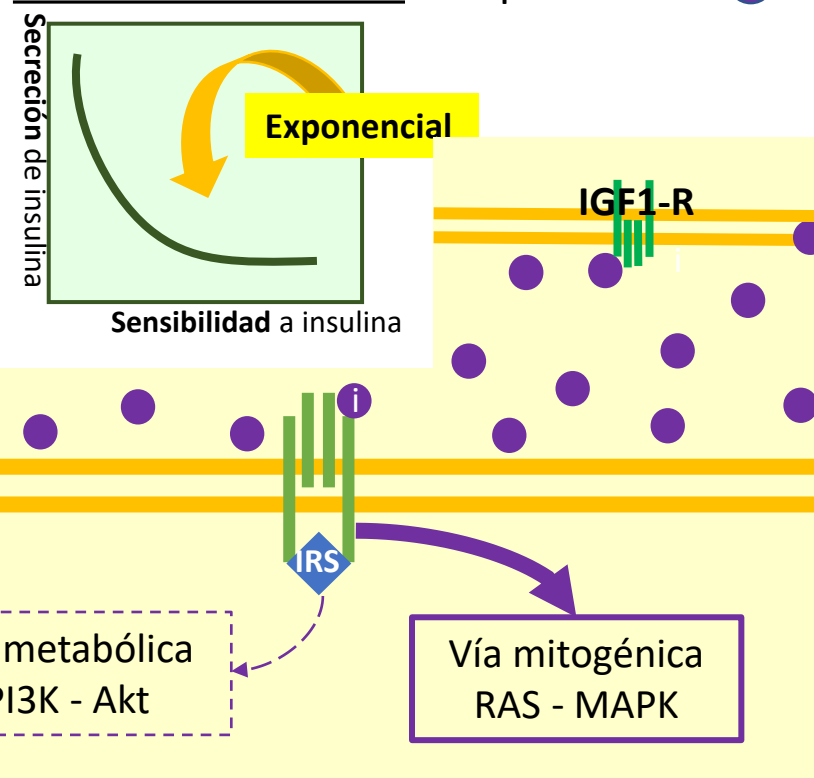
DISFUNCIÓN β celular

↓ capacidad de secreción de insulina **ajustada** a los requerimientos periféricos

Causas

Consecuencias

HIPERINSULINISMO compensatorio



Síndrome de disposición ectópica de grasa:

Grasa visceral tiene alta tasa de lipólisis + adipokinas inductoras de insulino-resistencia (resistina, RBP4) + secreción MQI por Mφ tisulares M1 (TNFα, IL-1, IL-6, MCP-1)

Mediadores inflamatorios circulantes que activan kinasas de estrés (IKK, JNK)

Ácidos Grasos Libres que vía DAG activan PKC, induciendo intensa insulino-resistencia de cuerpo total + hiperinsulinismo (corto plazo) + lipotoxicidad y disfunción-muerte β celular (largo plazo)

Activan **serina kinasas** que fosforilan a IRS en serina → impide la fosforilación en tirosina que hace el receptor unido a insulina → impide activación de vía metabólica

↓ captación muscular (y del T Adiposo) de glucosa (GLUT4)
↓ inhibición gluconeogénesis y glucogenólisis
↓ inhibición lipólisis

- Dislipidemia pro-aterogénica (endotelio, Mφ, CML)
- HTA (vasos de paredes engrosadas y más sensibles a catecolaminas)
- SOP (aumento de producción de andrógenos por cél. teca)
- Acantosis nigricans, acrocordones (IGF1-R queratinocitos)

1° Hiperinsulinismo compensatorio

- Secreción de insulina aumentada por insulino-resistencia
- Función β celular conservada
- Homeostasis de glucosa normal

↓ Célula β susceptible (herencia)

2° Hiperinsulinismo no compensatorio

- Secreción de insulina aumentada por insulino-resistencia
- Disfunción β celular (reversible)
- Homeostasis de glucosa alterada

↓ Daño oxidativo

3° Hipoinsulinismo

- Secreción de insulina disminuida, aún con insulino-resistencia
- Muerte de células β
- Clínica DM2 franca

1° Hiperinsulinismo compensatorio

2° Hiperinsulinismo no compensatorio

3° Hipoinsulinismo

DISFUNCIÓN DE CÉLULAS β

MUERTE DE CÉLULAS β

Influencia ambiental + herencia de célula β susceptible =
Defecto de la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS)

- Pérdida del peak de la fase fásica de secreción de insulina
 - Falla en la secreción de los gránulos.
 - Falla en el procesamiento de preinsulina a insulina.
 - Luego también hay pérdida de la segunda fase, por compromiso de la síntesis de novo.
- Pérdida del efecto incretina (afecta el peak)
 - Disminución severa de la secreción de GLP-1 (disfunción de células L intestinales). \uparrow Glucagón por falta de GLP-1.
 - Resistencia β pancreática a GIP

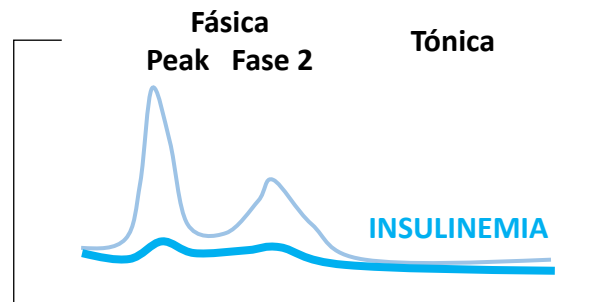
Por apoptosis, gatillada por diversos mecanismos generadores de **estrés oxidativo**

- Gluco-lipotoxicidad, por las excesivas concentraciones de glucosa y AGL circulantes. Además, el exceso de AGL deriva en síntesis de ceramidas.
- Estrés de retículo endoplásmico, por la alta síntesis de insulina requerida durante la fase de hiperinsulinismo.
- Sobrecarga metabólica, con un exceso de mediadores ingresando a la mitocondria.
- Acumulación IAPP, que se deposita en agregados alrededor de la célula β .

$\uparrow \uparrow \uparrow$ Glucagón por insulinopenia

Funciones del peak:
- Activar la captación de glucosa por el músculo y el TA (GLUT4)
- Inhibir la producción hepática de glucosa
- Limitar el aumento posterior de glucagón
- Limitar la absorción intestinal de glucosa

Efecto incretina: GLP-1 y GIP aumentan la secreción de insulina ante la ingesta VO de glucosa, potencian la GSIS.



\uparrow Inestabilidad metabólica
 \uparrow glucosa \uparrow AGL

\uparrow Muerte de células β

Clamp hiperinsulinémico euglicémico (CHE)

✓ *Gold standard* para evaluar insulinosensibilidad

× Sin uso en clínica, sólo investigación

Consiste en infundir insulina + glucosa, manteniendo la glicemia constante (normal). Medimos $GDR=GIR=\text{índice M}$ → mientras menos glucosa necesitamos infundir para mantener la glicemia constante, más insulinoresistente es el paciente (ya que la glucosa se mantiene en el plasma, en vez de destinarse a los tejidos).

Índice M 7,5 – 10 mg/kg/min = normal

Índice M < 4,5 mg/kg/min = insulinoresistencia

HOMA-IR

✓ Correlación con CHE, más uso en clínica (aunque igual es poco)

× Sólo valores basales

$$\frac{\text{Glicemia basal} \times \text{Insulinemia basal}}{405}$$

HOMA-IR > 2,5 = insulinoresistencia

Índice mínimo de Matsuda

✓ Mejor correlación con CHE, incluye valores postcarga 120'

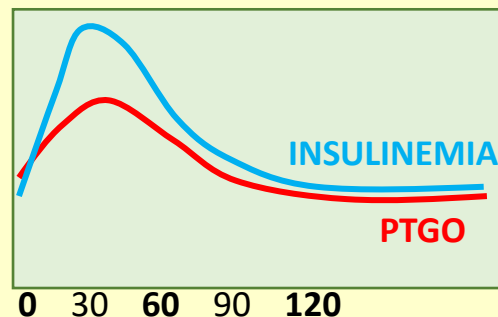
✓ Medida de la insulinosensibilidad

$$\frac{10000}{\sqrt{GB \times IB \times G120 \times I120}}$$

Matsuda < 2,7 = insulinoresistencia

PTGO + curva de insulinemia

✓ Uso clínico



✓ Medida de glicemia 120 minutos después de una carga oral de 75 gr de glucosa + medida de insulinemia 60 minutos y 120 minutos postcarga.

Hiperinsulinismo compensatorio:

- PTGO normal

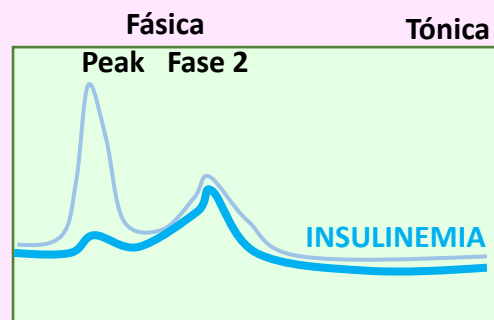
- Hiperinsulinismo

→ Tónico: insulinemia ayunas > 25 $\mu\text{UI/mL}$

→ Fásico: insulinemia 60min > 100 $\mu\text{UI/mL}$

y/o insulinemia 120min > 60 $\mu\text{UI/mL}$

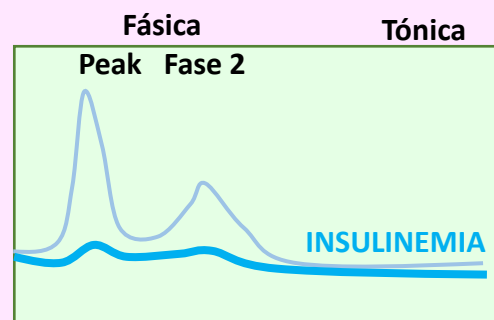
Alteraciones de la homeostasis de la glucosa (estados prediabéticos)



Paciente con Glicemia Alterada de Ayuno

→ Hipoinsulinismo postprandial: pérdida del peak con segunda fase indemne

→ Predomina la insulinoresistencia hepática: no logramos inhibir la producción hepática de glucosa + no se logra limitar el aumento posterior de glucagón = sube la glicemia de ayuno. La fase 2 conservada alcanza para bajar la glicemia postingesta, si el ms es insulinosensible.



Paciente con Intolerancia a la glucosa

→ Hipoinsulinismo postprandial bifásico: pérdida del peak y de la segunda fase

→ Predomina la insulinoresistencia muscular: no logramos traslocar los GLUT4 a la membrana para destinar la glucosa postprandial.