



Fisiopatología de la Diabetes tipo 1

Descripción

¿Que es la Diabetes tipo 1?

La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica. Es el resultado de la pérdida de capacidad del páncreas para producir insulina. **La Diabetes tipo 1 es una enfermedad auto inmune y multifactorial** en la que participan tanto agentes genéticos, ambientales e inmunológicos. La interacción de estos factores culmina en el caso de la Diabetes tipo 1 en la destrucción específica de las células beta del páncreas. Sin Células Beta el páncreas no produce insulina y la glucosa se acumula en la sangre.

Aspectos Generales de la Diabetes tipo 1.

Las células beta del páncreas son las encargadas de la síntesis y secreción de Insulina al torrente sanguíneo. Su acción se ve estimulada por el aumento en los niveles de Glucosa en Sangre. La cual activa una serie de mecanismos de señalización celular que tienen como finalidad permitir la liberación de la Insulina. La Insulina es una hormona necesaria para el ingreso de la Glucosa a la célula.

La Insulina actúa sobre un grupo de receptores específicos que permiten la exocitosis de los GLUT4. Estas proteínas facilitadores del transporte de Glucosa permiten el paso de la misma al interior de la célula. La Glucosa puede entrar en diversos procesos metabólicos dependiendo de la necesidad de la célula. Puedes leer más sobre la [Fisiología de la captación de Glucosa.](#)

En la Diabetes Mellitus tipo 1 las células beta del páncreas son destruidas. Este es un proceso autoinmune. La falta de Células Beta genera una ausencia de Insulina. La falta de Insulina ocasiona que la Glucosa no pueda ser captada por las células.

Aspectos o Factores Genéticos.

Consideraciones Genéticas.

En la Diabetes Mellitus tipo 1 intervienen varios genes que determinan la susceptibilidad genética de la enfermedad. Sin embargo aún en gemelos idénticos la concordancia de que ambos desarrollen es de entre el 30 y 70%. Este amplio rango indica que además del factor genético debe existir otro factor desencadenante o modificador.

region HLA del cromosoma 6 involucrada en la diabetes tipo 1

Image not found or type unknown

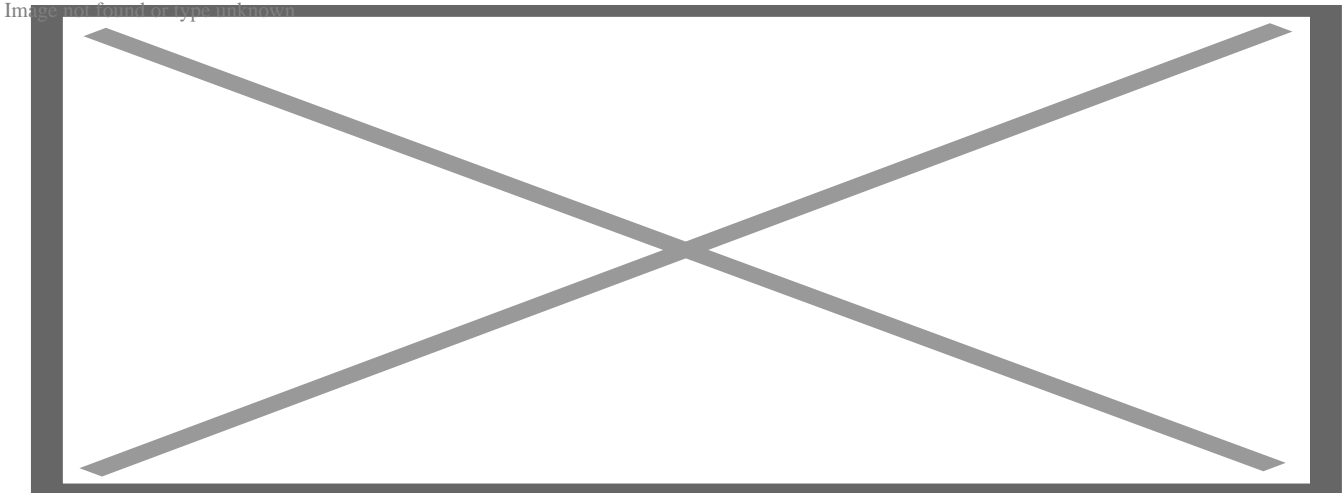
El principal gen identificado en la predisposición genética de la DM1 es la región Mayor de Histocompatibilidad (HLA) en el brazo corto del cromosoma 6. La región HLA se divide en 3 subregiones o clases; HLA Clase 1, HLA Clase 2 y HLA Clase 3. La subregión HLA Clase 2 es la afectada en la Diabetes tipo 1. La subregión HLA Clase 2 está formada por *loci* específicos; HLA-DQ, HLA-DP y HLA-DR. Se han relacionado las subpartes HLA-DR3 y HLA-DR4 como las que sufren las variantes alélicas en la Diabetes tipo 1. Estos son los encargados de la formación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 (MHC-2).

¿Cómo funciona el Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2?

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 (MCH-2) es quien presente el antígeno a las células T colaboradoras. El MCH-2 entonces es necesario para el inicio de la reacción inmunitaria. Es gracias a esta presentación de antígeno que los Linfocitos pueden desencadenar la respuesta celular y la formación de anticuerpos.

Cuando un agente o microorganismo invasor llega a nuestro organismo se desencadena una respuesta inmunológica del tipo humoral. En esta primera respuesta las células fagocíticas destruyen a los microorganismos o agentes invasores mediante una serie de mecanismos que inician con la fagocitosis. Las células dendríticas son ejemplo de lo que se conoce como células presentadoras de antígenos (APC).

Las células APC fagocitan a los microorganismos y utilizan proteínas o péptidos de estos microorganismos para crear al MHC-2. Las proteínas o péptidos a utilizar sufren una degradación proteica en las vesículas fagocíticas y se fusionan con las vesículas que contienen la preforma del MHC-2. Al final las moléculas de Complejo mayor de Histocompatibilidad clase 2 sufren exocitosis hacia la membrana plasmática de las Células presentadoras de antígenos.



Estas Células presentadoras de antígenos viajan hacia los ganglios linfáticos donde realizan una sinapsis inmunológica con los receptores del Complejo Mayor de Histocompatibilidad presentes en los Linfocitos T. Los cuales pueden desencadenar una respuesta celular y expresan Linfocinas. Las Linfocinas activan a los Linfocitos B y permiten la creación de Celulas plasmática y Anticuerpos. Estos Anticuerpos identificarán específicamente al agente invasor gracias a la información que se transfirió por el MHC-2. De esta forma es como el Sistema Inmunológico puede reaccionar de forma más específica ante dicho agente invasor.

Susceptibilidad genética.

La mayoría de los diabéticos tipo 1 tiene un haplotipo de HLA-DR3 y HLA-DR4 o ambos. Estos Haplotipos están presentes en el 40% de los niños con Diabetes tipo 1 y solo en el 2% o menos de la población normal de Estados Unidos. Dado que HLA-DR3 y HLA-DR4 se encuentran íntimamente relacionados en la codificación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo 2 se puede entender la susceptibilidad genética en el desarrollo de la enfermedad.

La capacidad de las moléculas de MHC-2 para presentar de forma correcta el antígeno depende de su composición de aminoácidos y de sus lugares de unión del antígeno. Una sustitución de uno de estos aminoácidos puede influir en la especificidad de la respuesta inmunológica. Lo que de cierto modo explicaría la respuesta autoinmune por una reacción inmunológica cruzada contra las células beta del páncreas.

No obstante es importante mencionar que muchas personas con los Haplotipos predisponentes no terminan de desarrollar la enfermedad. Este hecho hace referencia a que **la enfermedad es multifactorial** y no solo un aspecto genético.

Factores ambientales.

Los factores ambientales en la Diabetes tipo 1 serían aquellos estímulos que desencadenen una respuesta inmunológica en un individuo con una predisposición genética. Sin embargo aún no se tiene mucha claridad sobre el proceso sobre que los factores ambientales generan el proceso diabético tipo 1. Se han identificado dentro de los desencadenantes ambientales a algunos virus y la exposición

temprana a ciertas proteínas de la leche de vaca y nitrosoureas.

Dentro de los virus que se han identificado se encuentran el Coxackie Virus, el virus de la Rubeola, el Citomegalovirus (CMV), el Rotavirus, entre otros. En todos estos posibles escenarios la hipótesis es que se da una reacción inmunológica cruzada. Al responder el sistema inmunológico a estas infecciones el Complejo Mayor de Histocompatibilidad que se encuentra con **una predisposición genética genera una respuesta autoinmune**. Dicha respuesta autoinmune acaba en la destrucción de las células beta del páncreas.

Patogenia de la Diabetes tipo 1.

Respuesta autoinmune en la Diabetes Tipo 1.

destruccion celulas beta - diabetes tipo 1

Image not found or type unknown

En la Diabetes tipo 1 se produce una destrucción de las células beta del páncreas. Esta destrucción se lleva a cabo mediante mecanismos celulares y humorales. Los islotes de Langerhans son infiltrados por Linfocitos T Citotóxicos y Macrófagos como una respuesta de la inmunidad celular. ***Este infiltrado de Linfocitos T se conoce como Insulinitis.***

Además se forman Autoanticuerpos específicos contra las células beta. Anticuerpos contra la Insulina (AAI) y contra los propios Islotes (ICA). Además de producirse también contra la descarboxilasa del ácido glutámico (Anti-GAD) y frente a una fosfatasa de protein-kinasa (IA2).

A pesar de que las otras células del páncreas; Alfa, Delta y PP son funcional y embriológicamente similares a las betas de manera inexplicable no se ven afectadas por la respuesta autoinmune de la Diabetes tipo 1. **Una vez que las células beta han sido destruidas el proceso inflamatorio remite.** Los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores. Las células beta parecen ser especialmente vulnerables ante el efecto toxico de ciertas citosinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), el interferón gamma y la interleucina 1 (IL-1).

Dado que Anti-GAD y IA2 son los más específicos en la Diabetes tipo 1. Se suele afirmar que tienen mayor rentabilidad diagnostica ya que están presentes en el 75% de los pacientes con DM1. Por lo mismo se utilizan en el diagnóstico de Diabetes tipo 1.

Manifestaciones clínicas de la Diabetes.

- Hiperglicemia
- Debilidad y/o Cansancio
- Polidipsia
- Poliuria
- Polifagia
- Pérdida de peso
- Enuresis nocturna (En niños)
- Visión borrosa
- Cataratas
- Entumecimiento u hormigueo en los pies.

Es importante hacer mención que la Diabetes tipo 1 es de inicio brusco y su aparece generalmente en la pubertad o a los 30-40 años. También está asociada a la Diabetes presente en niños.

Hiperglicemia.

Como se ha mencionado antes la Insulina resulta necesaria para el ingreso de la Glucosa a la célula. La insulina funciona como la llave de una cerradura. Al unirse a su receptor la Insulina desencadena una señalización celular cuyo objetivo final es la exocitosis de los GLUT4. **Los GLUT4 son las proteínas encargadas de permitir el paso de la Glucosa hacia el interior de la célula.** Las Celulas requieren de Glucosa para obtener energía mediante el metabolismo de la misma y posterior fosforilacion oxidativa.

Debido a la destrucción progresiva de las Celulas beta como parte de la respuesta autoinmune el Páncreas produce poca o nada de Insulina. Es importante resaltar que las personas con Diabetes Tipo 1 nacen con Celulas betas normales en cantidad y función. Es en el transcurso de la respuesta autoinmune que las mismas son destruidas y la secreción de insulina se ve afectada. La Diabetes se manifiesta cuando se destruyen más del 90% de las Celulas Beta.

Debido a que la Glucosa no puede ingresar a la célula por falta de Insulina la misma se acumula en la sangre. Al exceso de Glucosa en sangre se le conoce como Hiperglicemia. De forma general **los valores normales de Glucosa se encuentran entre 70 y 100 mg/dl.** La Hiperglicemia es todo valor por encima de estos 100 mg/dl. No obstante es importante recordar que la Hiperglicemia puede estar presente en otras situaciones que no incluyen la Diabetes Mellitus.

Las 4 “P” de la Diabetes.

Poliuria.

Estos son síntomas propios de la Hiperglicemia. El Exceso de Glucosa debe filtrarse y el encargado de dicha tarea es el Riñón. La nefrona es la unidad estructural y funcional de los Riñones. Las nefronas poseen receptores del tipo GLUT2 para captar la Glucosa de la sangre y posteriormente reabsórbela para que sea reutilizada en el organismo. La reabsorción de Glucosa se da a nivel del Túbulo Proximal.

Cuando la Glucosa supera los 180-220 mg entonces comienza a aparecer en orina. La presencia de Glucosa en orina se conoce como **Glucosuria**. La capacidad máxima de los Riñones para reabsorber la Glucosa es de 320 mg. Todo valor por encima de este se eliminara como sobrante por medio de la orina.

La Glucosa entonces actúa como un diurético a nivel del Túbulo Proximal lo que se traduce en una Poliuria. En los niños es posible la presencia de Enuresis nocturna debido al mismo efecto diurético de la Glucosa. Debido a la dilución generada por el efecto de diuresis la orina del Diabético es incolora pero con una densidad aumentada de 1,020 a 1,040 por la Glucosuria.

Polidipsia.

La Polidipsia o aumento de la sed es una consecuencia directa de la Poliuria y proporcional a la perdida de agua. Usualmente en los casos agudos ambos signos son simultáneos. La deshidratación produce sequedad de las mucosas y de la piel. La respuesta del cuerpo ante dicha deshidratación es estimular al centro de la sed lo que provoca la continua búsqueda de líquidos. La sequedad de las mucosas laríngea y respiratoria en ocasiones provoca una tos seca y persistente.

Polifagia.

Debido a que la Glucosa que se ingiere mediante los Carbohidratos no puede ser utilizada por la célula. Las Celulas expresan la necesidad continua de un suministro energético. El Cerebro en respuesta a esta necesidad celular activa las vías compensadoras para la obtención de energía como la Glucogenolisis y la Gluconeogénesis.

No obstante dichas vías metabólicas terminan generando Glucosa que no puede ingresar a la célula por la falta de Insulina. Parte de las respuestas del organismo es activar a los Centros del hambre en busca de suplir la necesidad energética de la célula. Este fenómeno de hambre excesiva es lo que se conoce como Polifagia.

Pérdida de peso.

La pérdida de peso es uno de los síntomas que más tienden a confundirse en la Diabetes. Debido a que ciertas enfermedades como la Tuberculosis y el Cáncer también coinciden con una pérdida de peso inexplicable. Entender porque ocurre el adelgazamiento o la pérdida de peso en la Diabetes resulta sencillo. En una primera instancia habrá una pérdida de peso por la pérdida de agua en el organismo.

La pérdida de peso no obstante es más significativa por gluconeogenesis diabetes

. La Gluconeogénesis consiste en la síntesis de Glucosa a partir de compuestos no glucosídicos. El Hígado tras agotar sus reservas de Glucógeno utiliza a los ácidos grasos y a las proteínas celulares para la síntesis de Glucosa.

El Hígado al igual que el organismo se encuentra engañado. La Gluconeogénesis busca sintetizar Glucosa para que esta ingrese a la célula y produzca energía. Sin embargo esto solo agrava el problema de la Hiperglicemia dado que la Glucosa no podrá ingresar a la célula sin la presencia de la Insulina. Este hecho genera que el Hígado siga utilizando a los ácidos grasos y proteínas en búsqueda de más Glucosa. Lo que explica la pérdida de peso en la Diabetes. De continuar este estado se llegaría a una complicación conocida como Cetoacidosis Diabética, de la cual puedes leer haciendo clic aquí.

Diabetes y la visión.

Deshidratación y el Cristalino.

La deshidratación causada por la Poliuria genera cambios a nivel del Cristalino. La deshidratación repercute a nivel de las curvaturas del Cristalino. Esta modificación genera que las personas que sufren Miopía mejoren su visión. En cambio en las personas que sufren de hipermetropía empeora su visión.

Diabetes y la formación de Cataratas.

A parte de la deshidratación la Diabetes puede generar un problema visión borrosa debido a la formación de Cataratas. El lente ocular toma los nutrientes del humor acuoso. El humor acuoso provee de oxígeno y glucosa al cristalino. Al igual que otras Células del cuerpo la Retina y el Cristalino utilizan a la Glucosa como principal fuente de energía. En la membrana del epitelio ciliar se encuentran receptores facilitadores del transporte de Glucosa del tipo GLUT1. Los GLUT1 no requieren de la Insulina para permitir el paso de Glucosa. Por este motivo la Retina puede continuar utilizando a la Glucosa como fuente de energía mediante la Glucólisis y la Fosforilación oxidativa aun sin Insulina.

Image not found or type unknown

El

problema surge cuando la Hiperglicemia supera los 200 mg/dl. Resulta que la vía de la Glucólisis permanece activa hasta dicho valor. Cuando este valor es superado ocurre una saturación enzimática del Humor acuoso. Ante excesos de Glucosa se inhibe la vía de la Glucólisis y se pone en marcha la vía anabólica mediada por la enzima Aldosa reductasa.

La Aldosa reductasa convertirá a la Glucosa en Fructosa y Sorbitol para su almacenamiento. El acumulo de Sorbitol genera cambios en la Osmolaridad y permite el ingreso de agua a la corteza del Cristalino. La acumulación de agua genera que el Cristalino se vuelva más denso y por de mayor espesor. Lo que causa menos claridad y más opacidad, hecho que podría explicar la visión borrosa en la Diabetes. Si el problema continuo puede ocurrir una degeneración hídrica y una vacuolización del cristalino lo que conducirá la formación de cataratas. Por ello la Diabetes también está relacionada con la formación de Cataratas.

[su_box title=»????? Aspectos Clave de la Fisiopatología de la Diabetes tipo 1 ?»
box_color=»#004cd4?]

- La Diabetes Tipo 1 es una enfermedad multifactorial
- El cromosoma 6 se encuentra relacionado con el desarrollo de la Diabetes Tipo 1
- **La Fisiopatología de la Diabetes tipo 1 se debe a la destrucción autoinmune de las Células Beta del Páncreas. Lo que genera una grave deficiencia de Insulina. ??**
- Sin Insulina, la Glucosa no puede ingresar a las células. Esto genera que se acumule en la sangre (Hiperglicemia).
- Mientras mayores son las concentraciones de Glucosa en la Sangre, mayor es el daño a los diferentes órganos.

[/su_box]

Referencias consultadas

[su_spoiler title=»Ver referencias» icon=»plus-circle»]

- Powers, A. C. (2008). Diabetes Mellitus. En D. L. Longo, *Harrison Principios de Medicina Interna* (págs. 2277-2280). Mexico: McGraw Hill Mexico.
- AAO. (2013). *La diabetes y las cataratas*. Obtenido de American Academy of Ophthalmology: <https://www.aaopt.org/salud-ocular/consejos/la-diabetes-las-ataratas>
- Abarzúa Godoy, J., Alvarado Berríos, C., & Aravena Arellano, A. (2005). *Diabetes mellitus tipo 1: aspectos genéticos*. Obtenido de MedWave: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3365>
- Anton Santos, J., Marceullo Foncillas, C., & Trechuelo Diez, M. (2008). Diabetes Mellitus. En *AMIR Endocrinología* (págs. 36-40).
- Leal, H. E. (2011). *Influencia de la Hiperglicemia en el poder refractario del Cristalino*. Obtenido de Optometría: <http://www.imagenoptica.com.mx/pdf/revista47/influencia.htm>
- NIH. (2015). *Diabetes Tipo 1*. Obtenido de MedlinePlus
- Rocca, D. F. (2007). *Síndrome Diabético*. Obtenido de Sindicato Médico del Uruguay: <https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/historicos/dm/cap9.pdf>

[/su_spoiler]

No te vayas sin calificar el artículo.

Categoría

1. Diabetes
2. Endocrinología
3. Fisiopatología

Etiquetas

1. Diabetes Mellitus
2. Diabetes tipo 1
3. fisiopatología
4. fisiopatología diabetes
5. fisiopatología diabetes mellitus
6. fisiopatología diabetes tipo 1
7. Insulina

Fecha de creación

16/06/2017

Campos meta

Audience

: <http://schema.org/Clinician> **Autor** : Hugo Parrales M.D