

Diabetul zaharat tip 1 insulino-dependent

Definitie, clasificare, etiopatogenie

Definitie.

Diabetul este un sindrom, cuprinzând un grup heterogen de tulburari, care pot avea o etiologie diferita, dar care au in comun hiperglicemia, asociata cu modificari lipidice si proteice la fel de importante.

Hiperglicemia si modificarea secundara a celorlalte metabolisme sunt consecinta unei insuficiente absolute sau relative a secretiei de insulina. Pentru acest motiv, desi diabetul ar putea fi inclus printre bolile endocrine, manifestarile sale majore sunt de ordin metabolic.

Dificultatile in definirea corespunzatoare a bolii provin din faptul ca, in afara diabetului zaharat clinic manifest (hiperglicemie franca, asociata cu simptomele clasice) exista etape premergatoare asimptomatice, de durata variabila (de la cateva saptamani la mai multi ani). Pentru acest motiv se apreciaza ca la un diabetic cunoscut, mai exista cel putin unu1, daca nu doi diabetici, necunoscuti.

Clasificare si terminologie.

Terminologia si clasificarea adoptata pentru diferitele forme de diabet s-au schimbat de-a lungul anilor, ultima, propusa de OMS.

Clasele majore intalnite in populatia tarii noastre sunt: diabetul zaharat insulino-dependent (denumit si tipul 1 de diabet), diabetul zaharat insulino-independent (tipul 2 de diabet) si toleranta alterata la glucoza (denumita anterior si diabet chimic intrucat diagnosticul se bazeaza pe valorile crescute ale glicemiei inregistrate in cursul testului de toleranta orala la glucoza). Mentionam aici ca nu toti pacientii prezentand toleranta alterata la glucoza evolueaza catre diabet zaharat clinic manifest.

Diabetul zaharat insulino-dependent este o forma de boala care se inregistreaza in 10-15% din diabeticii din tara noastra. Ea se caracterizeaza printr-o insuficienta absoluta de secretie insulinica, debut relativ abrupt cu simptome evidente (poliurie, polidipsie, pierdere ponderala) si tendinta la cetoacidoza. Aceasta forma de boala poate fi intalnita la toate varstele, dar caracterizeaza mai ales pacientii la care boala debuteaza sub 30 ani.

Exista doua tipuri de diabetul zaharat insulino-dependent: diabet primar, adica cazurile care necesita de la inceput insulino-terapie, fara de care pacientul intra in

cetoacidoza. Aceasta categorie reprezinta numai 7% din toti diabeticii. Mai exista si o a doua categorie de diabet, numit secundar insulino-dependent, la care tratamentul insulinic este introdus dupa o perioada mai scurta de tratament oral. Acesti pacienti mai sunt numiti si insulino- necesitanti.

Diabetul zaharat insulino-independent, care se mai numeste tipul 2 de diabet, reprezinta majoritatea pacientilor diabetici din tara noastra (circa 85% din cazuri). Forma tipica este cea care apare dupa varsta de 40 ani, la persoane cu exces ponderal, cu o perioada prediagnostica lunga (de ordinul lunilor sau anilor), simptomatologia de debut nezmotoasa si nu prezinta tendinta la cetoacidoza. Cel putin initial capacitatea secretorie β -pancreatica este buna (uneori chiar exagerata, in special la persoanele cu exces ponderal), raspunzand bine la dieta si tratament oral. Desi aproximativ 80% din diabeticii de tip 2 au fost sau sunt obezi in momentul diagnosticarii, in 20% din cazuri excesul ponderal lipseste.

Toleranta alterata la glucoza include ceea ce odinioara se numea „diabet chimic”. 2/3 dintre ei au devenit, mai curand sau mai tarziu, diabetici necesitand fie tratament oral, fie, mult mai rar, insulinoterapie. Aproape toti acesti pacienti s-a inregistrat un grad de hiperinsulinism, asociat fie cu obezitate fie cu dislipidemie si aproape intotdeauna prezentand in timp semnele clinice s-au paraclinice ale complicatiilor cronice diabetice.

ETIOPATOGENIA DZ DE TIP 1

In 1912, Paulescu mentiona ca aparitia DZ este semnalata numai atunci cand 90% din tesutul pancreatic este distrus. Datele recente arata ca in momentul aparitiei diabetului insulino-dependent, cea mai mare parte a celulelor β -pancreatice, secretoare de insulina sunt distruse. Procesul distructiv este de natura imunologica, desi „cauza primara” a procesului autoimun ramane un subiect de cercetare. Anterior, pe baza simptomelor clinice, diabetul de tip 1 era considerat ca o boala cu instalare rapida, de ordinul saptamanilor. Studiile noastre arata ca perioada „prediagnostica clinica” inregistrata la acesti pacienti este in medie de 3 saptamani. Instalarea clinica a bolii este zgomotoasa si are o evolutie rapida, astfel incat sub varsta de 20 ani, 2/3 din pacienti sunt diagnosticati in cetoacidoza inaugurala, jumatate din acestia din urma fiind cetoacidoze diabetice severe.

Prima faza in aparitia diabetului de tip 1 este reprezentata de o susceptibilitate genetica, identificata cel mai adesea prin prezenta unor mutatii in structura mai multor gene, dintre care cele mai cunoscute sunt cele apatinand sistemului HLA („Human Leucocyte Antigen”) de care depinde reglarea raspunsului imun al organismului. Acest sistem se proiecteaza pe bratul scurt al cromozomului 6. In cadrul lui, prezenta unor markeri (locusuri) indica

susceptibilitatea pentru diabet, dupa cum exista si markeri ce indica protectia impotriva acestei boli.

Modul in care actioneaza diferitele alele HLA cu potential diabetogen este legat probabil de o „reactie imuna exagerata” fata de unele antigene, de natura proteica si de origine endogena sau exogena. Trebuie remarcat faptul ca intre ereditate diabetica si markeri genetici pentru diabet, exista o diferenta mare. Daca ne referim la riscul aparitiei diabetului de tip 1 in functie de factorul ereditar si asocierea acestuia cu markerii genetici apartinand grupelor HLA, predictibilitatea aparitiei bolii este extrem de variabila.

Tinand seama de slaba predictibilitate a diabetului de tip 1, mijloacele de depistare precoce a bolii sunt extrem de scazute. Chiar daca am lua in considerare factorii ereditari si markerii imuno-genetici, vor putea fi diagnosticati mai precoce, doar pana la 10% din cei care in viitor vor face boala. Cu alte cuvinte, 90% din viitorii diabetici, vor ramane neidentificati.

In a doua etapa a bolii se presupune interventia unor factori de mediu (virali, toxici sau alimentari) care pot modifica structura proteinelor din compozitia celulei β -pancreatice, astfel incat ele pot deveni antigenice si, in consecinta, impotriva lor vor fi produși anticorpi, capabili sa distruga progresiv celulele pancreatice β - secretoare.

Etapa patogenetica este reprezentata de raspunsul inflamator de natura imuna al insulelor Langerhans, manifestate prin procesul de insulita. Celulele care infiltreaza insulele sunt reprezentate de monocite/macrofage si limfocite T activate. In aceasta perioada pot fi pusi in evidenta, in ser, markerii imunologici care includ: anticorpii antiinsulari citoplasmatici (detectati prin imunofluorescenta), anticorpii anti-insulinici si multi altii.

Odata declansat procesul distructiv autoimun, in acesta vor fi antrenate limfocitele, celulele naturale killer, macrofagele si mastocitele. Citokinele produse de aceste celule par a fi raspunzatoare de agresiunea asupra celulelor β - pancreatice.

Prezenta in serul pacientilor diabetici a unuia sau mai multor markeri imunologici, in concentratii semnificative, este mai mare (ajungand pana la 90%) in perioada „imunologic activa”, care precede instalarea bolii clinice, pentru ca ulterior procentul sa scada progresiv.

Confirmarea obiectiva a instalarii definitive si ireversibile a diabetului de tip 1 ii reprezinta punerea in evidenta a procesului de insulita. Studiile histologice ale pancreasului efectuate la copiii morti in coma diabetica inaugurala indica prezenta, celulelor β -pancreatice, dar lipsite de granulele insulinice aflate din abundenta, la copii normali. In plus, insulele Langerhans prezinta infiltrate inflamatorii de tip imun (limfocite B, macrofage, celule naturale killer si limfocite citotoxice CD 8). Ulterior, dupa 10-15 ani de evolutie, aspectul histologic pancreatic al acestor pacienti se modifica in mod substantial: celulele β -secretoare lipsesc

aproape complet, ceea ce corespunde cu secretia endogena insulinica minima. Dimpotriva, celulele A (secretoare de glucagon), celulele D (secretoare de somatostatin) si celulele C (secretoare de polipeptid pancreatic) sunt prezente. Totusi, arhitectura insulelor este profund modificata datorita proceselor de fibroza, disparitiei celulelor B (care reprezinta, in mod normal, 70% din toate celulele insulare) si de depunerile de amiloid. Procesul de scleroza cuprinde arii intinse si din tesutul acinar periinsular.

Caracterul sezonier al DZ de tip I (cu predominanta in anotimpul rece) sugereaza ca de multe ori decompensarea metabolica si instalarea simptomelor bolii sunt ocazionate de un factor infectios. Aceasta nu are nici o legatura cu declansarea procesului autoimun, care are loc cu multa vreme inainte, avand o cauza inca necunoscuta. Relatia stabilita intre aparitia diabetului de tip 1 si unele infectii virale (parotidita, rubeola, mononucleoza infectioasa, infectii cu citomegalovirus si mai ales cu virusurile Coxsackie B3 si B4) pot fi mai curand interpretate ca un factor de agravare a unui proces diabetogen latent, decompensat de stresul infectios acut.