

DISFUNCIÓN BETA PANCREÁTICA. Revisión

Miguel Angel Contreras Zambrano

Centro Médico El Valle, Nueva Esparta, Venezuela.

RESUMEN

La disfunción beta pancreática es una realidad fisiopatológica que conduce a una pérdida gradual en la eficacia de las opciones terapéuticas utilizadas en la DM. La evidencia actual establece que tanto en los diabéticos como en la condición de prediabetes, la disfunción de la célula beta es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de resistencia a la insulina. Cada vez toma más importancia la necesidad de mantener el control glucémico a largo plazo utilizando opciones terapéuticas que aseguren la preservación del funcionamiento de la masa beta pancreática.

Palabras clave: Disfunción célula beta., masa pancreática.

ABSTRACT

The dysfunction pancreatic beta is a physiopathological reality that conducts to a gradual loss in the efficacy of the therapeutic options utilized in the DM. The current evidence establishes that so much in the diabetic as in the condition of prediabetes, the dysfunction of the cell beta is the first demonstrable defect with limitation of the capacity of clearing in the presence of resistance to the insulin. Each time takes more importance the need to maintain the control glucémico long-term utilizing therapeutic options that assure the preservation of the operation of the pancreatic mass.

Key words: Beta cell dysfunction, pancreatic mass

El deterioro progresivo de la función beta pancreática en la Diabetes Mellitas tipo 2 (DM2) fue señalado por el estudio UKPDS (Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido), el cual determinó que independientemente de la terapéutica utilizada (dieta, insulina, sulfonilúreas o metformina) se produce un deterioro progresivo del control glucémico. Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio fue que después de 6 años de monoterapia con sulfonilureas, el 62% de los pacientes con un valor de HOMA- β <27% (como expresión de secreción de insulina) requirieron medicamentos adicionales para lograr un mejor control de la glucemia. En contraste, solo 28% de los pacientes con HOMA- β por debajo de 55% requirieron terapia adicional¹.

RELACION ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y FUNCION DE LAS CÉLULAS- β

La evidencia actual establece que tanto en los diabéticos como en la condición de prediabetes, la disfunción de la célula beta es el primer defecto demostrable con limitación de la capacidad de compensación en presencia de resistencia a la insulina sin embargo, la sensibilidad de la

insulina tiene un efecto modulador sobre la función de la célula beta. La naturaleza de esta relación es tan evidente, que la sensibilidad a la insulina y la función de la célula- β están inversa y proporcionalmente relacionadas, y el producto de estos dos parámetros es una constante, denominada **Índice de Disposición**. Este índice puede interpretarse como una medida de la habilidad de la célula- β para compensar la resistencia a la insulina¹.

MASA DE CÉLULAS BETA PANCREÁTICA

La composición del páncreas adulto está determinada por un 99% de tejido exocrino constituido por microacinos que drenan sus secreciones en el ducto exocrino y un 1% de tejido endocrino formado por aproximadamente 1 millón de islotes de Langerhans. Cada islote humano contiene aproximadamente 3000 células - β que tienden a agruparse en el centro del acino².

Regulación de la masa de células- β pancreática

La masa beta pancreática es regulada por tres mecanismos independientes:

Artículo recibido en: Marzo 2008. Aceptado para publicación en: Junio 2008.

Dirigir correspondencia a: Dr. Contreras M. miguelac@c-com.net.ve

- a. **Replicación:** división mitogénica de las células pre-existentes.
 - b. **Neogénesis:** formación de nuevas células a partir de las células ductales epiteliales pre-existentes.
 - c. **Apoptosis:** muerte celular programada.
- La suma de los índices de replicación y neogénesis de las células beta menos el índice de apoptosis nos da el índice total de crecimiento de la masa beta³ (Figura 1).



Fig. 1. Regulación de la masa beta pancreática

Evolución de la masa de células-β pancreática

El tamaño de la masa-β del adulto es determinado por su desarrollo durante la embriogénesis y la niñez. Los niños tienen tasa de replicación alta, la cual disminuye en forma importante después de la infancia temprana. No existen datos que apoyen la neogénesis como fuente de crecimiento en los humanos⁵. El periodo de incremento rápido de la masa beta durante la gestación y la infancia es vulnerable a factores nutricionales, ambientales y genéticos. El desarrollo insuficiente de la masa beta durante la gestación y la infancia puede predisponer al desarrollo de la Diabetes^{4,5}. Finalmente, en los pacientes diabéticos se describe un aumento de hasta tres (3) veces en la tasa de apoptosis de las células beta pancreáticas^{4,6}.

Relación entre la célula-β, el envejecimiento y la diabetes

Si utilizamos la primera fase de la secreción de la insulina como medida de la función pancreática, encontramos que en individuos no

diabéticos se produce un deterioro de este parámetro a razón de un 0,7% anual, y que en individuos con intolerancia a la glucosa, dicho parámetro se deteriora a un ritmo de 1,25% anual. Al momento del diagnóstico de diabetes, el paciente ya tiene un deterioro del 80% en este marcador⁷. Con respecto a la masa pancreática, ésta disminuye hasta en un 40% en los individuos con hiperglucemia en ayunas y en un 60% en los pacientes diabéticos^{7,8} (Figura 2). La sensibilidad a la insulina per-se no disminuye con la edad y las alteraciones que se producen en ella son secundarias a cambios en la composición corporal y en la actividad física^{1,7}.

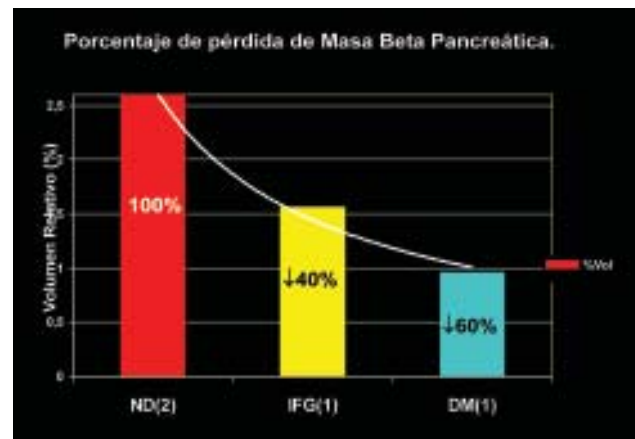


Fig. 2. Porcentaje de pérdida de la masa beta pancreática

FISIOPATOLOGIA.

Existen múltiples mecanismos implicados en la destrucción de la célula-β en la DM2, incluyendo la gluco-lipotoxicidad y los efectos de los productos adipocitarios (adipoquinas) inflamatorios, que originan resistencia a la insulina y aumento de la demanda secretoria de la célula-2⁹. El incremento de la demanda metabólica origina múltiples señales apoptóticas que convergen en dos (2) vías ejecutorias comunes denominadas: Disfunción Mitocondrial y Estrés del Retículo Endoplásmico¹⁰.

Disfuncion mitocondrial

El incremento del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos libres por medio de la oxidación mitocondrial determina generación de radicales libres (ROS) y disminución de la producción de ATP. La caída en la generación de ATP compromete la secreción de insulina y a su vez potencia el estrés del retículo endoplásmico, con la apoptosis consiguiente¹⁰.

Estrés del retículo endoplásmico.

El retículo endoplásmico es una organela altamente dinámica con un rol central en la biosíntesis de lípidos y proteínas. Su funcionamiento está altamente determinado por el aporte energético mitocondrial (Figura 3) y cuando es sometido a sobrecargas metabólicas con déficit de sustrato (ATP) se induce la activación de señales de apoptosis a través del mecanismo de estrés del retículo endoplásmico¹¹.

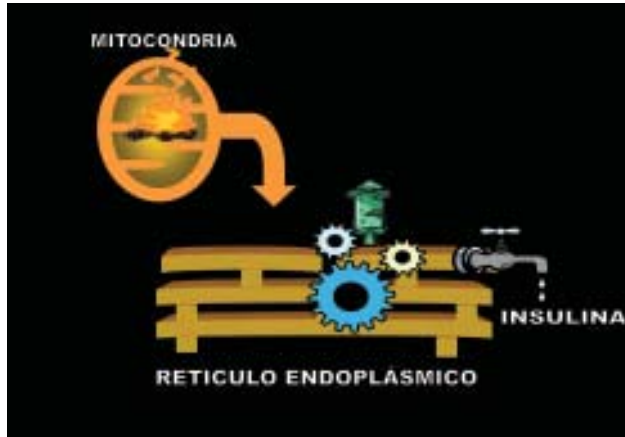


Fig. 3. Interacción Mitocondria-Reticulo Endoplásmico

El incremento de la demanda metabólica produce, no solo aumento en la producción de insulina; también aumenta la síntesis de proinsulina lo cual favorece el estrés del retículo endoplásmico, potenciando así la disfunción de la célula beta¹.

El denominado Péptido Amiloide (IAPP) se encuentra coexpresado con la insulina en la célula beta, y se secretan simultáneamente. Este péptido inhibe directamente la secreción de insulina. El estrés del retículo endoplásmico estimula la liberación del IAPP, lo cual puede exceder su capacidad de solubilidad y con ello, facilita su transformación en oligómeros tóxicos que desencadenan respuestas apoptóticas¹².

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS: “EL REPOSO METABÓLICO”

Como se planteó anteriormente, la excesiva sobrecarga metabólica sobre la célula beta puede inducir disfunción y apoptosis a través de mecanismos donde están implicadas la mitocondria y el retículo endoplásmico^{13,14}. Una estrategia lógica sería favorecer el “descanso” necesario de la célula beta (reposo metabólico)

para así protegerla contra las agresiones del entorno corporal. Como ejemplo, se ha propuesto el uso de esquemas con insulina, tempranos e intensivos, que inducen remisión temporal de la disfunción¹⁵.

En este contexto, las *sulfonilúreas* inducen mejoría inicial en la función de la célula beta por reducir la carga de la glucotoxicidad. Posteriormente, al producir estimulación crónica de la célula, acelerarían la velocidad de pérdida de la masa beta, con la disfunción consiguiente. Es importante resaltar, que las sulfonilureas aumentan las concentraciones de proinsulina¹³. La *metformina* puede disminuir la demanda secretoria de insulina y, a su vez, reduce los niveles de apoptosis al disminuir el-estrés oxidativo⁹.

Las hormonas *incretinas* (GLP-1 y GIP) son péptidos liberados por el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes y tienen tres (3) tipos de efectos sobre la célula beta: *agudo*: potenciación de la secreción de insulina dependiente de glucosa, *sub-agudo*: estimulación de la trascrición del gen de la insulina con aumento de su biosíntesis y *crónico*: estimulación de la proliferación de las células beta con inhibición de la apoptosis e inducción en la neogénesis a partir de células ductales precursoras¹⁶.

Desde el punto de vista estructural, el punto básico de acción de las *incretinas* es reducir el estrés del retículo endoplásmico (Figura 4). Debemos hacer notar que los efectos anteriormente señalados fueron reportados en animales de experimentación y actualmente están en desarrollo los estudios para demostrar el efecto de esta modalidad terapéutica en el control glucémico a largo plazo¹.

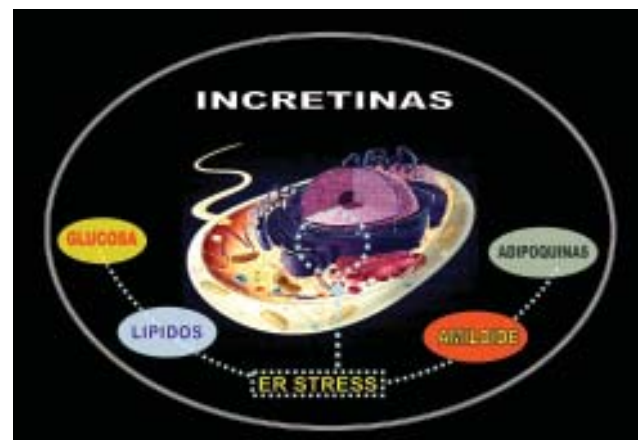


Fig. 4. Acción de las Incretinas sobre el estrés del retículo endoplásmico (RE)

Las *Tiazolidinedionas* (TZD) protegen a la célula beta de los efectos de la gluco-lipototoxicidad en forma simultánea: favorecen la disminución de los niveles de glucosa y el “secuestro” adipocitario de los ácidos grasos circulantes¹. Además, optimizan el perfil secretor adipocitario: bloquean la producción de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y facilitan la producción de citoquinas protectoras como la adiponectina¹ (Figura 5). Desde el punto de vista estructural, las tiazolidinedionas optimizan la función mitocondrial y favorecen su biogénesis por estimular la vía reguladora del consumo energético conocida como AMPK (Proteína Cinasa Activada por AMP). En cuanto a los marcadores funcionales, las TZD reestablecen la primera fase de la secreción de la insulina en los pacientes diabéticos, disminuyen la secreción de proinsulina (aún en pacientes bajo tratamiento con sulfonilureas) y bloquean la producción del péptido amiloide¹.



Fig. 5. Acción Mitocondrial de las Tiazolidinedionas

Todo lo anteriormente planteado se resume en dos (2) estudios clínicos: **DREAM** (Evaluación de la Reducción del Riesgo para Desarrollar Diabetes con Rosiglitazona) y **ADOPT** (Ensayo sobre la Progresión de la Diabetes) (Figura 6). El estudio **DREAM** seleccionó 5300 pacientes mayores de 30 años con prediabetes, para recibir tratamiento con rosiglitazona por un promedio de 3 años. La conclusión final fue una reducción de un 60% en la incidencia de DM2 con el aumento consiguiente en la probabilidad de regresión a la normogluemia¹⁷. En el estudio **ADOPT**¹⁸ se seleccionaron 4300 pacientes con diagnóstico reciente de DM2 y se evaluaron 3 estrategias terapéuticas de monoterapia: sulfonilúreas

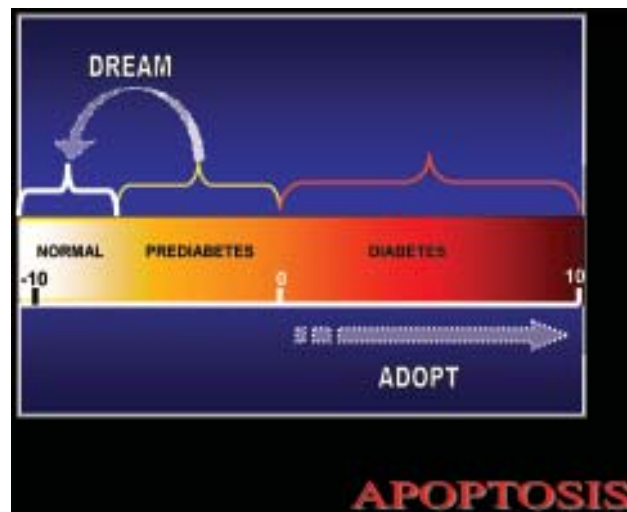


Fig. 6. Diseño de los estudios DREAM (Regresión a la normo-gluemia) y ADOPT (Retraso en la progresión)

(glibenclamida), metformina y tiazolidinedionas (rosiglitazona) por un periodo de 4 años. Los pacientes que recibieron rosiglitazona mostraron una reducción del 63% en el riesgo de desarrollar falla terapéutica comparado con glibenclamida, y de un 34% comparado con metformina. Se demostró que el efecto protector de la rosiglitazona se debió esencialmente a la acción sensibilizadora de la insulina y en menor grado, a aumento en la secreción de insulina. La metformina mostró un efecto intermedio tanto en el aspecto sensibilizador como en el efecto secretor. La sulfonilúrea mostró el peor perfil en cuanto a preservación de su efecto terapéutico en el tiempo¹⁹.

CONCLUSIONES

1. La disfunción beta pancreática es una realidad fisiopatológica que conduce a una pérdida gradual en la eficacia de las opciones terapéuticas utilizadas en la DM.
2. La disfunción beta pancreática es un proceso que comienza a desarrollarse muchos años antes de que hagamos el diagnóstico de DM según los criterios actuales.
3. Cada vez toma más importancia la necesidad de mantener el control glucémico a largo plazo utilizando opciones terapéuticas que aseguren la preservación del funcionamiento de la masa beta pancreática.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Wajchenberg B. Beta- Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28:187-218.

2. Buttler P. Life and death of beta-cells in the islets of Langerhans in type 2 Diabetes. [http://www.d4pro.com/idm/site/life and death of beta cells](http://www.d4pro.com/idm/site/life%20and%20death%20of%20beta%20cells).
3. Rhodes, C. Type 2 Diabetes- a matter of b cell life and death? *Science* 2005; 21;307(5708):380-384.
4. Buttler P. The replication of b cells in normal physiology in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:758-768.
5. Buttler P. Beta cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans. *Diabetes* 2008;57:1584-1594.
6. Buttler P. β -cell deficit and increased β cell apoptosis in humans with type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
7. Gerich J. Effect of aging on glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2008;31:539-543.
8. Festa A. Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes. Comparison of surrogate markers with first phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. *Diabetes* 2008;57:1638-1644.
9. Standl E. The importance of b-cell management in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;153:10-19.
10. Prentki M. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:1802-1812.
11. Eizirik D. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:42-61.
12. Butler P. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr Rev* 2008;29:303-316.
13. Aston-Mourney K. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia* 2008;51:540-545.
14. Nichols CG. β -cell hyperexcitability: from hyperinsulinism to diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007 ;9 Suppl 2:81-88.
15. Li Y. Induction of long term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes Care* 2004 ;27:2597-2602.
16. Perfetti R. The role of GLP1 in the regulation of islet cell mass. *Horm Metab Res* 2004;36:804-810.
17. Gerstein HC. Effects of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
18. Kahn S. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
19. Goldstein Barry. Clinical Translation of "A Diabetes Outcome Progression Trial": *ADOPT* Appropriate Combination Oral Therapies in Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1226-1228.