



Resúmenes bibliográficos

Mutaciones en el gen CEL VNTR causan un síndrome de diabetes y disfunción pancreática exógena[§]

Comentario: Dra. Sandra I. Rodríguez-Carranza*

* Médico Endocrinóloga adscrita al Servicio de Clínica de Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia:
Depto. de Endocrinología y Metabolismo.
Vasco de Quiroga 15
México, D.F., Col. Sección 16
C.P. 14000

§ Raeder H, Johansson S, Høla P, Haldorsen IS, Mas E et al
Nature Genetics 2006;38(1):54-62.

Fecha de recepción: 01-Marzo-2006
Fecha de aceptación: 28-Marzo-2006

Existe una relación importante entre el páncreas endocrino y exocrino a través del sistema portal islote-acinar, el cual permite la modulación de las células acinares por las hormonas endopaneáticas. En particular, la insulina estimula la síntesis de proteínas en el páncreas, aumenta el contenido de RNA mensajero y de proteínas de la amilasa y la respuesta secretora del páncreas a los receptores de colecistokinina. La localización de los islotes dentro del tejido pancreático exocrino sugiere interdependencia entre las dos poblaciones de células y, por lo mismo, se supone que las funciones exocrinas estén alteradas en la diabetes por la proximidad de ambos sistemas.¹

Se ha propuesto a la diabetes como causa y consecuencia de enfermedad pancreática exocrina. También se ha considerado que un factor común conduce tanto a disfunción pancreática exocrina como a diabetes, reflejando

el hecho de que las células pancreáticas tanto exocrinas como endocrinas se originan de las mismas células endodérmicas. Desde hace varias décadas se reconoció que la secreción pancreática exocrina está alterada en un porcentaje significativo de pacientes con diabetes tipo 1, y que existen cambios en la morfología macroscópica y en la histología del páncreas en estos pacientes (cambios que semejan a los de la pancreatitis crónica). Se han postulado varias hipótesis para explicar estos hallazgos, incluyendo enfermedades exocrinas como causa de disfunción endocrina, falla exocrina como una complicación de la diabetes, o un proceso patológico que afecte a todo el órgano. En la diabetes mellitus tipo 2 también hay evidencia de alteraciones en la patología pancreática tanto endocrina como exocrina, que incluyen disminución del tamaño del páncreas exocrino y evidencia de pancreatitis

crónica subclínica.² Por lo anterior, la evaluación de la función exocrina en los pacientes diabéticos es importante. Existen diferentes métodos, directos e indirectos, para medir esta función. Los métodos directos como la prueba de secretina-pancreocimina son invasivos, complicados y costosos, además de que no están estandarizados; mientras que uno de los métodos no-invasivos, la prueba de quimiotripsina fecal, lamentablemente tiene un rango muy amplio de sensibilidad (72-90%) y especificidad (49-90%).³

Szeigoleit y colaboradores descubrieron la endoproteasa elastasa fecal-1, enzima que ha sido utilizada para detectar insuficiencia pancreática exocrina. Esta endoproteasa es un miembro de la familia de la elastasa ácida, y está presente tanto en heces como en líquido pancreático. La medición de esta enzima tiene varias ventajas: 1) su concentración no se afecta por el tránsito intestinal y se acumula a una tasa de 5-6 veces mayor en heces que en líquido pancreático; 2) es estable durante largo tiempo y no sufre modificaciones por fármacos, cirugía gástrica, dismotilidad o enfermedades del intestino delgado; 3) se detecta por prueba de ELISA cuantitativa, por lo que es un método simple e indirecto; y 4) tiene una buena sensibilidad y especificidad que supera a la prueba de secretina.⁴

La determinación de las concentraciones de elastasa fecal-1 se ha realizado en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. En diabéticos tipo 1, los niveles de esta enzima se correlacionan de manera independiente con el control glucémico y con la función residual de las células β , lo cual sugiere que la secreción residual de insulina es importante para mantener la actividad exocrina del páncreas, aun en pacientes con reserva pancreática disminuida. Se estableció un punto de corte de péptido-C > 0.5 ng/mL a partir del cual la función pancreática endocrina no altera a la exocrina. Sin embargo, en algunos pacientes con péptido-C menor a ese punto de corte se encontraron niveles normales de elastasa fecal 1, lo que sugiere que la secreción de insulina no es el único determinante de las concentraciones de elastasa fecal 1 en pacientes con diabetes tipo 1¹ y que existe una frecuencia elevada de insuficiencia pancreática exocrina asintomática en esta población. En pacientes con diabetes tipo 1, ha existido preocupación en relación a resultados falsos positivos, ya que en esta población puede coexistir enfermedad celiaca que produzca atrofia de vellosidades y concentraciones reducidas de la elastasa fecal-1. Sin embargo, las enfermedades que producen atrofia duodenal son raras y los pacientes con cualquier historia de enfermedad intestinal se han excluido en este tipo de estudios, por lo que se ha concluido que los niveles bajos de elastasa fecal-1 son causados por disfunción pancreática en la gran mayoría de la población estudiada. En un estudio reciente se de-

terminaron las concentraciones de elastasa fecal-1 en más de 1,000 pacientes diabéticos, y se confirmó que tanto los pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2 tienen una prevalencia elevada de disfunción pancreática exocrina (15-30%). Dicha disfunción parece estar correlacionada con un inicio temprano de falla endocrina, diabetes mellitus de larga duración, y niveles bajos de IMC.⁵

En pacientes con diabetes tipo 2³ también se han encontrado concentraciones bajas de esta enzima; en 25% de los pacientes, concentraciones de elastasa entre 100-200 μ g/g, correspondientes a una insuficiencia pancreática leve y en 3% concentraciones < 100 μ g/g, correspondientes a insuficiencia pancreática severa. Además, los niveles de elastasa fecal-1 fueron significativamente más bajos en la población diabética que en los controles sanos (promedio 331.3 vs 455 μ g/g) y en este estudio no hubo diferencias en relación a género, duración de la diabetes, niveles de HbA1C o IMC.

Para evaluar el impacto clínico de estos hallazgos, recientemente⁶ se evaluó la prevalencia de esteatorrea en los pacientes con concentraciones bajas de elastasa fecal-1 (< 100 μ g/g). Sólo el 40% de los pacientes tuvieron una excreción fecal de grasa normal y en casi el 40% la excreción fue > 10 g/día. De manera interesante, la excreción de grasa no correlacionó con el tipo de diabetes, la duración o síntomas clínicos. Se concluyó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ó 2 deben ser sometidos a una evaluación de alteraciones pancreáticas exocrinas, pero aún no se establece si estos pacientes deban recibir terapia enzimática.

A pesar de estas observaciones, no se había realizado ningún estudio para caracterizar el vínculo entre disfunción endocrina y exocrina y los factores genéticos contribuyentes a esta unión.

En el artículo que se comenta, se describen dos familias noruegas con diabetes genética autosómica dominante y disfunción pancreática exocrina. Este síndrome no está asociado con ninguno de los locus asociados a diabetes. Los miembros afectados se diagnosticaron con diabetes alrededor de los treinta años y tenían signos clínicos y bioquímicos de un defecto primario en la secreción de insulina. Se encontró que la mayoría de los miembros de las familias, con y sin diabetes, tenían dolor abdominal leve y heces disminuidas de consistencia. En este trabajo se encontró asociación con delecciones de bases únicas en la región VNTR del gen CEL (carboxil éster lipasa), sugiriendo que el gen CEL tiene un papel en el desarrollo de la disfunción pancreática exocrina, lo cual apunta hacia un mecanismo novedoso para el desarrollo de diabetes y amplía el número de puentes potenciales entre la disfunción pancreática endocrina y exocrina. La carboxil éster lipasa (CEL) es una enzima secretada hacia el duodeno por el páncreas y tiene un papel esencial en el procesa-

miento intestinal del colesterol y las vitaminas liposolubles (hidrólisis duodenal de los ésteres de colesterol). El gen que codifica para CEL contiene un bloque repetitivo de 11 aminoácidos en la región C-terminal. Dicho polimorfismo puede influir en la función de esta enzima y ser un marcador genético útil.

En estas familias, se encontró que aquellos que eran diabéticos tenían deficiencia de elastasa fecal-1 y otros parámetros clínicos compatibles con disfunción pancreática exocrina. Se sospechó que también los individuos no diabéticos con deficiencia de elastasa fecal podían tener una mutación en alguno de los genes implicados en el desarrollo de diabetes. El análisis genético mostró que 6 marcadores consecutivos en el cromosoma 9q estaban ligados a la deficiencia de elastasa. Además, se observó una morfología pancreática anormal en todos los portadores de la mutación. Parece haber una penetrancia completa de la disminución en la elastasa fecal en los portadores de la mutación, y la disfunción exocrina está claramente relacionada con la estructura anormal del páncreas. A la edad de 10 años, prácticamente todos los portadores de la mutación mostraron una deficiencia severa de elastasa fecal ($< 100 \mu\text{g/g}$), por lo que se infiere que la disfunción exocrina precede a la diabetes. La importancia de este estudio radica en encontrar un posible vínculo entre insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, y el factor genético contribuyente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P et al. Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlations with both residual β -cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2052-2054.
2. Clark A, de Koning EJ, Hattersley AT, Hansen BC, Yajnik CS, Poulton J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 Suppl: S39-47.
3. Yilmaztepe A, Ulukaya E, Ersoy C, Yilmaz M, Tokullugil HA. Investigation of fecal pancreatic elastase-1 levels in type 2 diabetic patients. *Turk J Gastroenterol* 2005; 16(2): 75-80.
4. Szegoleit A, Linder D. Studies on sterol-binding capacity of human pancreatic elastase. *Gastroenterology* 1991; 100: 768-774.
5. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003; 3(5): 395-402.
6. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel R, Kloer HU et al. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. A prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003; 48(9): 1688-1692.