



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 3 • Julio-Septiembre 2013 • pp 98-106

Artículo de revisión

Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas

Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana,* José Miguel Presno-Bernal**

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un defecto en la regulación de la glucemia por la insulina. En la actualidad, la prevalencia de diabetes es alta en la población mexicana, ocupando el segundo lugar en las principales causas de mortalidad. La diabetes comúnmente se clasifica con base en el origen que la desencadena, por lo cual existe la diabetes tipo 1, tipo 2, MODY, entre otras. La fisiopatología de la enfermedad involucra un deterioro progresivo de la integridad de las células β pancreáticas encargadas de la secreción de insulina en respuesta al incremento de la glucemia. La muerte celular como consecuencia de la hiperglucemia es un proceso común en los diferentes tipos de diabetes, y el esclarecimiento de los mecanismos involucrados en dicho proceso permitirá el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas útiles para prevenir el daño e incluso revertir la pérdida de la masa celular en pacientes con diabetes avanzada. En este trabajo se revisan algunos procesos que se alteran durante la diabetes, como la secreción de insulina y la señalización del receptor para insulina, además de los mecanismos que participan en la pérdida de la integridad de las células β pancreáticas por fenómenos inflamatorios.

Palabras clave: Diabetes, apoptosis, células β .

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by a defect in the regulation of blood glucose by insulin. Currently, the prevalence of diabetes is high in the Mexican population, ranking as the second leading cause of mortality. Commonly diabetes is classified based on the trigger source, whereby diabetes is type 1, type 2, MODY, among others. The pathophysiology of the disease involves progressive deterioration of the integrity of pancreatic β -cells responsible for the secretion of insulin in response to increased blood glucose. Cell death as a result of hyperglycemia is a common process in the different types of diabetes, and the elucidation of the mechanisms involved in this process will foster the development of new therapeutic strategies useful in preventing the damage and even reversing the loss of cell mass in patients with advanced diabetes. In this paper, we review some of the processes that are altered during diabetes, including insulin secretion, and insulin receptor signaling, as well as the mechanisms involved in the loss of integrity of the pancreatic β -cells by inflammatory phenomena.

Key words: Diabetes, apoptosis, β -cells.

www.medigraphic.org.mx

* Departamento de Investigación Clínica, Laboratorio Carpermor.

** Dirección Proyectos e Investigación.

Grupo Diagnóstico Médico Proa.

Recibido: 07-Mayo-2013 Aceptado: 13-Junio-2013

Introducción

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina.¹ Los islotes pancreáticos están constituidos por cuatro tipos celulares: células β , α , δ y PP o F, las cuales sintetizan y liberan hormonas como insulina, glucagón, somatostatina y el polipéptido pancreático, respectivamente. Durante la diabetes mellitus, la glucemia se eleva a valores anormales hasta alcanzar concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla.²

La diabetes mellitus representa un grave problema de salud pública. Su incidencia oscila entre el 1-2% de la población mundial. El tipo más frecuente es la diabetes no insulino dependiente (DMNID), o tipo 2. Según el INEGI, en el 2010 fue la segunda causa de muerte en mujeres y varones en México: en ese año se registraron 592,018 defunciones, cuyas principales causas fueron las enfermedades del corazón (105,144), la diabetes mellitus (82,964) y los tumores malignos (70,240). La mortalidad es más prevalente en mujeres (43,267) que en hombres (39,692). La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 muestra que se incrementó la prevalencia de diabetes hasta en 9.1% en la población mexicana, principalmente en mujeres con más de 40 años. El estudio de esta enfermedad se ha convertido en una prioridad, dadas su prevalencia y complejidad. En esta revisión se estudian algunos mecanismos que se alteran durante la diabetes, como la secreción de insulina y la señalización del receptor para insulina, además de aquéllos que participan en la pérdida de la integridad de las células β pancreáticas. Los nuevos hallazgos en relación con la muerte de las células β han permitido explorar el diseño de nuevas estrategias para determinar el pronóstico de la enfermedad, así como el diseño de nuevas terapias para impedir la muerte de las células β y, posiblemente, la terapia celular para suplantar y revertir el proceso patológico.

Liberación y acción de la insulina

La liberación de insulina es un proceso indispensable en la homeostasis del cuerpo como respuesta

al aporte energético del consumo de alimentos. Su liberación es inducida principalmente en respuesta al incremento de glucemia, pero al mismo tiempo es regulada por diversas sustancias (nutrimentos, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas, neurotransmisores del sistema nervioso autónomo, entre otras). La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos favorecen la secreción de insulina, al igual que la activación del receptor β_2 -adrenérgico y la estimulación del nervio vago, mientras que los receptores α_2 -adrenérgicos inhiben la liberación de insulina.³⁻⁵

La despolarización de la célula β provoca la liberación de insulina; el proceso inicia con el aumento de la concentración plasmática de carbohidratos: la fructosa y la glucosa ingresan en la célula β a través del transporte facilitado mediado por el transportador de glucosa 2 (GLUT2). El GLUT2 es un transportador de glucosa con baja afinidad, se expresa en el hígado, riñón, células β del páncreas y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado.^{6,7} El GLUT2 participa en la regulación de la secreción de insulina: sólo permite el transporte de glucosa cuando la concentración plasmática alcanza el umbral de afinidad como sustrato de GLUT2 (>70mg/dL), y en respuesta conduce a la liberación de la cantidad requerida de insulina para mantener la concentración de glucosa. Después de la ingesta de alimento, el hígado, por su parte, es capaz de incorporar la glucosa a través del GLUT2 para convertirla rápidamente en glucógeno (polímero de carbohidratos como almacén de los mismos). De forma inversa, durante el período postprandial tardío (período comprendido entre 6 y 8 horas de ayuno), el glucógeno sufre degradación para generar moléculas de glucosa, que salen de la célula hepática a la circulación sistémica, preservando de esta manera la glucemia en valores fisiológicos; por lo anterior, el GLUT2 es un transportador bidireccional que puede transportar glucosa desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre, según se requiera. El GLUT2 tiene también la capacidad de transportar fructosa, por la presencia de un segmento existente en GLUT5 (transportador de fructosa clásico), y sustituye el presente en GLUT de alta afinidad por la glucosa, como el GLUT1. El GLUT5 es un transportador específico para fructosa que se expresa fundamentalmente en las células del ribete en cepillo del intestino delgado, donde modula la absorción de fructosa desde el lumen a la célula epitelial intestinal, y no reconoce a la glucosa.^{8,9}

Tras el ingreso de la glucosa (o fructosa) al interior de la célula β mediante el GLUT2, el carbohidrato es fosforilado (glucosa-6-fosfato, G-6-P) por la glucocinasa; este proceso determina la velocidad de glucólisis y de los subsecuentes procesos oxidativos que culminan con el incremento en la relación ATP/ADP del citosol. Finalmente, la despolarización de la célula ocurre a causa del cierre de los canales de K^+ sensibles a ATP (K_{ATP}), incrementando el potencial de membrana hasta alcanzar la apertura de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje tipo L. La entrada de Ca^{2+} citosólico induce la fusión de la vesícula exocítica que contiene insulina con la membrana plasmática.^{3,10,11}

El canal K_{ATP} es un octámero compuesto de cuatro subunidades Kir 6.2 y cuatro SUR1; ambos tipos de subunidades tienen dominios de unión a nucleótidos. La subunidad Kir 6.2 se encarga de la respuesta inhibitoria inducida por la unión con ATP. La subunidad SUR1 tiene sitios de unión para el ADP y el diazóxido (que favorecen la apertura del conducto), así como para las sulfonilureas y meglitinida (ambas inhiben la apertura conducto); por lo tanto, algunas mutaciones en las subunidades alteran la liberación de insulina.^{12,13} Las proteínas cinasa C y A (PKC y PKA, respectivamente) participan en la fosforilación de proteínas que promueven la exocitosis de insulina; además, pueden fosforilar al canal K_{ATP} facilitando su cierre.³

Transducción de señales del receptor a insulina

La insulina es un miembro de la familia de péptidos denominada «factores de crecimiento insulinoides» (IGF). El IGF-1 o somatomedina es un mediador de la hormona del crecimiento; los receptores de insulina y de IGF-1 tienen una relación tan estrecha que la insulina puede unirse con baja afinidad al receptor de IGF-1 y viceversa.¹⁴ El receptor de insulina está presente en todas las células de los mamíferos, tiene actividad tirosinacinasas intrínseca y está conformado por dos subunidades α y dos β . Las subunidades α son extracelulares y tienen el sitio de unión a ligando, mientras que las subunidades β son hidrofóbicas y atraviesan la membrana, tienen un dominio con varios residuos de tirosina, un dominio tirosinacinasas y un sitio de unión a ATP. Cuando se une la insulina al receptor, la subunidad α influye en la β para accionar la tirosinacinasas, se autofosforila en residuos de tirosina, y esto inicia la actividad de

cinasa contra otras proteínas como los sustratos del receptor de insulina (IRS-1 a 4), que junto con la proteína Shc participan como proteínas de andamiaje para otras.

El receptor de insulina se internaliza inmediatamente después de la unión con insulina, lo que puede llevar a su degradación o reciclaje.^{2,15} La actividad de la tirosinacinasas disminuye por el AMPc o la fosforilación de residuos de serina/treonina en la subunidad β ; con frecuencia, la PKC y la PKA fosforilan los residuos serina/treonina del receptor para finalizar la señalización, pero esta modificación postraducciona puede producir insulinoresistencia inducida por la secreción excesiva de catecolaminas en situaciones adversas;² además, las diversas cinasas serina/treonina también fosforilan los IRSs como mecanismo de retroalimentación negativa del receptor a insulina.¹⁶ La mutación en el sitio del ATP o el reemplazo de los residuos de tirosina en el receptor de insulina produce su desensibilización a pesar de la unión de la insulina.¹⁵

Existen dos isoformas del receptor para insulina producto del procesamiento alternativo del RNAm, el IR-A y B. En el músculo y páncreas se expresa principalmente el receptor IR-A y es colocalizado con el IRS-1, mientras que en el hígado, el tejido adiposo blanco y pardo, y en los riñones se expresa el IR-B junto con el IRS-3. La vía transducciona de cada receptor lleva a dos señales distintas, el IR-A señala fundamentalmente vías antiapoptóticas, mientras que el IR-B señala la diferenciación celular.¹⁷⁻¹⁹ El efecto de la insulina sobre las células β promueve la supervivencia para mantener la función e integridad de las mismas.

Los IRS son moléculas que participan en la señalización de insulina para el crecimiento, supervivencia y metabolismo. El IRS-1 y -2 inducen la translocación de GLUT1 y GLUT4 a la membrana celular; el IRS-3 y -4 actúan de manera negativa en la señalización del receptor IGF-1 por supresión del IRS-1 y -2. Estudios sugieren que el IRS-1 incrementa la secreción de insulina inducida por glucosa y sulfonilureas en las células β .²⁰ Los IRS pueden activar a la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI_3K), enzima que fosforila fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) para producir fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP_3) como segundo mensajero para activar diferentes proteínas como la proteína cinasa B (PKB/Akt), la cual, dentro de sus funciones, activa factores de transcripción,¹⁵ activa la sintasa de glucógeno y participa en la antilipólisis; la PKB participa en la translocación de GLUT4

en adipocitos.²¹ Un polimorfismo en el IRS-1 de humano se asocia con la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a través de la inhibición del sitio tirosinacinasasa.¹⁵

Clasificación y epidemiología de las hiperglucemias

Las hiperglucemias se clasifican principalmente en diabetes tipo 1, tipo 2, hiperglucemias asociadas a mutaciones y algunas hiperglucemias producto de circunstancias traumáticas o secundarias a otras enfermedades. En el *cuadro 1* se enlistan algunas hiperglucemias y su clasificación desde el punto de vista de su etiología.

Fisiopatología y aspectos moleculares de la diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1, también conocida como diabetes insulino dependiente, inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Como se mencionó anteriormente, estas células tienen como función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia.²² Existen distintas causas por las cuales puede ocurrir la destrucción de los islotes: virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o, incluso, una predisposición génica.²³

Durante la etapa previa al inicio de la diabetes tipo 1, en el 80% de los individuos se detectan anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos o membranales de las células β pancreáticas como la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 67 (GAD65 y 67), la proteína de choque térmico 65 (Hsp-65), y contra insulina.¹⁵ Sin embargo, la mayor susceptibilidad para desarrollar diabetes tipo 1 se encuentra en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA clase II) del cromosoma 6, que contribuyen con el 50% del riesgo, y son asociados algunos polimorfismos genéticos en los sitios de unión del péptido.^{22,24} Mediante la identificación de estos anticuerpos en personas sanas, se establece el riesgo de desarrollar la enfermedad; por ejemplo, la presencia de anticuerpos contra insulina confiere un riesgo pequeño, mientras que la combinación de anticuerpos contra células de los

islotes y contra GAD o contra insulina representa un riesgo alto para desarrollar diabetes tipo 1.¹⁵

Fisiopatología de la diabetes tipo 2

La obesidad mórbida se asocia con el desarrollo de diferentes enfermedades, entre las que destacan la diabetes y la hipertensión. La obesidad es una consecuencia de la ingesta continua y desregulada de alimento rico en contenido energético que no es aprovechado como consecuencia de una baja actividad metabólica y/o sedentarismo, por lo tanto, se almacena y acumula en tejido graso. Durante esta situación, el páncreas tiene una hiperactividad por la concentración alta y constante de glucosa en sangre, con una secreción de insulina elevada para conservar la glucemia en niveles normales.²⁵

Las causas que desencadenan la diabetes tipo 2 se desconocen en el 70-85% de los pacientes; al parecer, influyen diversos factores como la herencia poligénica (en la que participa un número indeterminado de genes), junto con factores de riesgo que incluyen la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria. Los pacientes presentan niveles elevados de glucosa y resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos.²⁴ Del 80 al 90% de las personas tienen células β sanas con capacidad de adaptarse a altas demandas de insulina (obesidad, embarazo y cortisol) mediante el incremento en su función secretora²³ y en la masa celular.²⁶ Sin embargo, en el 10 al 20% de las personas se presenta una deficiencia de las células β en adaptarse, lo cual produce un agotamiento celular, con reducción en la liberación y almacenamiento de insulina.²³

La diabetes tipo 2 se asocia con una falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina, además de pérdida de la masa celular por la glucotoxicidad. Sin embargo, el receptor a insulina presenta alteraciones en su función. Cuando la insulina se une a su receptor en células del músculo, inicia las vías de señalización complejas que permiten la translocación del transportador GLUT4 localizado en vesículas hacia la membrana plasmática para llevar a cabo su función de transportar la glucosa de la sangre al interior de la célula.²⁷ La señalización del receptor termina cuando es fosforilado en los residuos de serina/treonina en la región intracelular para su desensibilización, y finalmente esto permite la internalización del receptor.^{28,29}

Diabetes tipo MODY (*maturity-onset diabetes of the young*) y otras hiperglucemias

La glucocinasa (hexocinasa IV) es una enzima que funciona como un sensor de glucosa y cataliza su fosforilación; se expresa en tejidos que regulan el metabolismo de la glucosa, como el hígado y páncreas. Las mutaciones en el gen de dicha enzima ocurren en cierto tipo de diabetes del adulto de inicio juvenil (*maturity-onset diabetes of the young*, *MODY2*), y llevan a una disminución en la capacidad de fosforilar la glucosa.¹⁵ Cuando las células β se someten a dosis altas de glucosa de manera crónica, disminuye la cantidad y la actividad de la glucocinasa; además, la glicación de factores de transcripción

del gen de glucocinasa, reduce el ARNm y se revierte con aminoguanidina.³⁰

En la diabetes gestacional, el aumento de estrógenos y progesterona produce hiperplasia de las células β del páncreas y, por consiguiente, se afecta el metabolismo de los carbohidratos, aumentando la secreción de insulina. Durante la segunda mitad del embarazo (a partir de las 24-28 semanas), el metabolismo de los carbohidratos se afecta al aumentar la producción de somatostatina coriónica humana placentaria, prolactina, cortisol y glucagón, lo que contribuye a una disminución de la tolerancia a la glucosa y a mayor resistencia a la insulina.²⁴ También se ha determinado hipovitaminosis D; al administrar esta vitamina, la hiperglucemia gestacional dismi-

Cuadro I. Clasificación de los diferentes tipos de hiperglucemias causadas por diversas mutaciones genéticas y secundarias a un proceso patológico. Modificado de Guzmán y Madrigal, 2003; Davis, 2006.

Tipo	Característica
Diabetes tipo 1 (insulinodependiente)	
DM de tipo 1A	Destrucción autoinmune de las células β .
DM de tipo 1B	Carecen de inmunomarcadores indicadores de un proceso autoinmune destructivo de las células β pancreáticas. La categoría 1B idiopática.
Diabetes tipo 2 (no insulinodependiente)	
DM tipo 2 común	Varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina.
Diabetes del adulto de inicio juvenil	
MODY 1	Mutación en gen del factor nuclear de hepatocitos 4 α (HNF-4 α).
MODY 2	Mutación en el gen de glucocinasa.
MODY 3	Mutación en gen del factor nuclear de hepatocitos 1 α (TCF-1).
MODY 4	Mutación en el gen del factor promotor insulínico 1 (IPF1).
MODY 5	Mutación en el gen del factor nuclear de hepatocitos 1 β (HNF-1 β).
MODY 6	Mutación en el gen de diferenciación neurógena (NEUROD1).
MODY X	Mutación en el gen de RNAt de leucina mitocondrial. Mutaciones en el gen de la insulina. Mutaciones en el gen del receptor.
Tipos de diabetes secundarias a circunstancias o patologías primarias	
Diabetes por pancreatopatía	Pancreatitis crónica Operaciones quirúrgicas
Diabetes como consecuencia de endocrinopatías	Diabetes tropical Enfermedad de Cushing Glucocorticoides Acromegalia
Otras	Diabetes gestacional Diabetes secundaria a supresión inmunitaria Diabetes que acompaña síndromes genéticos como el de Prader-Willi Diabetes por farmacoterapia

MODY = maturity onset diabetes of the young.

nuye de manera rápida y transitoria, quizá porque incrementa la sensibilidad a la glucosa. La deficiencia de vitamina D resulta en una resistencia a la insulina, incrementa la síntesis y secreción de insulina, quizá por la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje mediante un mecanismo transduccional desconocido; cabe resaltar la presencia del receptor citosólico/nuclear de vitamina D en las células β . La entrada de Ca^{2+} facilita la exocitosis, así como la activación de endopeptidasas que convierten proinsulina en insulina.³¹

Los glucocorticoides como la dexametasona en exceso disminuyen el IRS-1 e incrementan el IRS-2; además, disminuyen la actividad de la PI3K y PKB en adipocitos.²¹ Las mismas alteraciones se presentan en hepatocitos infectados con el virus de la hepatitis C en la vía transduccional del receptor a insulina.³² En los pacientes diabéticos se detecta hipercortisolemia, que es una de las causas de la deficiencia en la cicatrización de heridas, porque los glucocorticoides disminuyen la síntesis de colágeno tipo I y II.³³ En algunos pacientes con diabetes tipo 2 se ha diagnosticado la enfermedad de Cushing, que consiste en un adenoma hipersecretor de la hormona corticotropina (ACTH) en la glándula pituitaria, que provoca hipercortisolemia; la extracción del tumor por cirugía mejora la sensibilidad a la insulina, así como la tolerancia a la glucosa.³⁴

Muerte de las células β -pancreáticas en la diabetes tipo 1

Los mecanismos de destrucción o muerte de las células β -pancreáticas son diversos, pero involucran una respuesta autoinmune mediada por anticuerpos específicos contra proteínas de las células β , así como la actividad directa de células inmunes, como células T citotóxicas (CTc) y *natural killer* (NK).³⁵ En el diagnóstico de diabetes tipo 1, los primeros anticuerpos detectados son contra insulina. Los autoanticuerpos pueden ser transferidos desde la madre diabética tipo 1 al feto durante el embarazo. Los anticuerpos contra insulina permanecen en el neonato por un año, y los dirigidos contra GAD (decarboxilasa del ácido glutámico), hasta más de 18 meses.²² Además, los anticuerpos contra la albúmina sérica bovina y la caseína producen una inmunidad cruzada con la insulina y las células β del páncreas;³⁶ estudios muestran que el consumo de leche de vaca a temprana edad puede ser diabetogénica en niños con familiares con diabetes tipo 1.²⁴

La destrucción de las células β se asocia principalmente con la activación de dos vías apoptóticas: la vía por la perforina-granzima y la vía del ligando Fas (FasL).³⁷ Estos inductores apoptóticos son sintetizados en CTc y NK; la perforina, la granzima y algunas citocinas inflamatorias son liberadas sobre la superficie de la célula objetivo. Por otro lado, el FasL se localiza como una proteína integral en la membrana de la célula T y reconoce a un receptor de la muerte conocido como Fas o CD95, el cual se encuentra implicado en el desarrollo de diabetes tipo 1 y 2.³⁵ Los ratones con una mutación en el gen del receptor Fas no desarrollan diabetes, y los anticuerpos ZB4 capaces de antagonizar a Fas muestran una protección de las células β .²³

El exceso crónico de glucosa exagera el daño en el páncreas, produce toxicidad en las células β -pancreáticas (glucotoxicidad) e involucra la activación de la apoptosis por el receptor Fas a través del incremento en la producción de IL- 1β .²³ La glucotoxicidad induce la producción de IL- 1β en la célula β y, en consecuencia, la sobreexpresión de Fas en la membrana. El incremento de la expresión de la proteína inhibitoria FLICE (FLIP) inhibe la apoptosis inducida por la activación del receptor Fas y por las citocinas mediante el bloqueo de la activación de la caspasa 8; por el contrario, la señalización del receptor Fas se dirige a la proliferación. Sin embargo, la excesiva estimulación con glucosa puede disminuir la expresión de FLIP, facilitando la vía de apoptosis.²⁶

La expresión de Fas inducida por citocinas requiere la activación del factor nuclear κB (NF κB), éste se encuentra en el citoplasma de manera normal unido a una proteína inhibidora de κB (I κB) y es activado por la fosforilación de I κB (por la cinasa IKK) y su posterior degradación en proteosoma. La glucosa, la IL- 1β y el incremento de Ca^{2+} intracelular inducen la activación de NF κB ; por lo tanto, el bloqueo de la vía de este factor de transcripción evita la apoptosis inducida por citocinas; por ejemplo, el bloqueo de la actividad de IKK por el salicilato de sodio (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) protege a las células β de apoptosis por glucosa e IL- 1β , previene el incremento del receptor de prostaglandinas EP₃, disminuye los niveles de AMPc y la producción de ON.²³ La búsqueda de una estrategia eficaz de inmunomodulación es un reto actual. El bloqueo del FasL o del receptor Fas con anticuerpos puede ser un blanco terapéutico útil para evitar la apoptosis de las

células β ; sin embargo, la repercusión de los efectos adversos es desconocida.³⁸

En cultivos celulares de los islotes, la glucotoxicidad puede revertirse con insulina o con los factores de crecimiento insulinoide (IGF-1 y IGF-2), que incrementan la supervivencia de las células β por activación de las proteínas ERK1/2, PI3K y mTOR vía IRS-2. La hiperglucemia produce la glicación de moléculas celulares, incrementa las especies reactivas del oxígeno y activa la familia de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPKs).³⁹ En células epiteliales del intestino, los altos niveles de glucosa disminuyen los niveles de glutathione, fomentando la generación de estrés oxidativo; sin embargo, puede ser revertido por el uso del antioxidante ácido α -lipoico y la inhibición de NF κ B incrementa los niveles de glutathione. También, el incremento de glucosa promueve la actividad de iNOS, mientras que la inhibición de NF κ B evita el incremento de actividad de iNOS.⁴⁰ La citocina proinflamatoria TNF induce apoptosis de las células β , y su efecto se potencia por el IFN γ .³⁵

Muerte de las células β -pancreáticas en la diabetes tipo 2

La mayoría de los triglicéridos del cuerpo se encuentran en el tejido adiposo (>95%), y la lipólisis determina el suministro de ácidos grasos sistémicos; la insulina y las catecolaminas son los principales reguladores de este proceso. La insulina tiene un efecto antilipolítico, y durante la diabetes se pierde, incrementa la lipólisis e induce hipertrigliceridemia mediante la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), proceso que contribuye a la aterogénesis.⁴¹ Las cadenas largas de ácidos grasos en el plasma normalmente son reguladas por la insulina, y durante la resistencia a la insulina, incrementan y producen toxicidad de células β (lipotoxicidad), que junto con la toxicidad de la glucosa dan el fenómeno diabético (glucolipotoxicidad).^{23,42}

El tejido adiposo tiene la capacidad de liberar diversas proteínas diabetogénicas como el TNF, la IL-6, leptina, adipocitocinas, resistina y ácidos grasos libres, los cuales incrementan en la obesidad y pueden afectar a las células β , mientras que la adiponectina disminuye.^{43,44} La leptina es

una hormona sintetizada en el tejido adiposo; actúa en el centro de saciedad localizado en el hipotálamo, donde disminuye el apetito al inducir la sensación de saciedad; durante la obesidad, el receptor para leptina en el sistema nervioso se desensibiliza, lo cual evita la saciedad y favorece el incremento gradual en la ingesta de alimento.⁴⁵ Mientras tanto, en el páncreas la leptina puede inducir apoptosis en las células β porque inhibe la biosíntesis de insulina, incrementa reacciones inflamatorias y produce estrés oxidativo. Durante la diabetes autoinmune, la administración de leptina acelera el proceso diabetogénico, fenómeno que relaciona a la obesidad con la diabetes. La resistina produce aumento de citocinas como la IL-6 y TNF al activar el NF κ B, mientras que la adiponectina es antiinflamatorio por supresión de fosforilación de I κ B y, por lo tanto, inactivación de NF κ B.^{23,26} En general, la pérdida en el equilibrio en la concentración local y sistémica de citocinas deletéreas y protectoras de la función de las células β culmina con la muerte celular.⁴⁶

La lipólisis es el proceso en el que los triglicéridos son hidrolizados a mono- y diglicéridos intermedios hasta ácidos grasos y glicerol mediante la activación de la lipasa sensible a hormona (HSL). La insulina estimula la lipasa de lipoproteína (LPL), que se encarga de fraccionar en partículas a las lipoproteínas unidas a triglicérido para que, de esta manera, puedan incorporarse al tejido adiposo.⁴¹ Algunos ácidos grasos libres y lipoproteínas son proapoptóticos para la célula β , otros son protectores, de tal manera que la exposición prolongada -por ejemplo, de palmitato- parece ser altamente tóxica, mientras que el ácido graso monosaturado -como el oleato- protege a la célula β de apoptosis inducida por el palmitato y la glucosa.²⁶ Las terapias modernas que se encuentran en investigación consideran el uso de células troncales o precursoras pancreáticas que puedan reprogramarse para la generación de células β funcionales con la capacidad de integrarse en el páncreas como una estrategia terapéutica en diabetes.⁴⁷

Conclusiones

Los procesos involucrados en la muerte de las células β durante la diabetes tipo 1 y 2 requieren un estudio exhaustivo para comprender la fisiopatología y los blancos terapéuticos que permitan

el diseño de nuevos fármacos. La prevención del proceso de muerte o el rescate de las células frente al proceso inflamatorio permitirán avanzar en la resolución de esta enfermedad; incluso es posible pensar en la implementación del uso de células madre o precursoras que puedan dar lugar a la diferenciación de las células β para compensar la pérdida en pacientes con la enfermedad en curso.

Bibliografía

- Polonsky KS: The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1332-1340.
- Taylor R, Agius L: The biochemistry of diabetes. *Biochem J.* 1988; 250: 625-640.
- Doyle ME, Egan JM: Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev.* 2003; 55: 105-131.
- Zhao A, Ohara-Imaizumi M, Brissova M, Benninger RKP, Xu Y, Hao Y, Abramowitz J, Boulay G, Powers AC, Piston D, Jiang M, Nagamatsu S, Birnbaumer L, Gu G: Gao represses insulin secretion by reducing vesicular docking in pancreatic β -cells. *Diabetes.* 2010; 59: 2522-2529.
- Santulli G, Lombardi A, Sorriento D, Anastasio A, Del Giudice C, Formisano P, Béguinot F, Trimarco B, Miele C, Iaccarino G: Age-related impairment in insulin release: the essential role of $\beta(2)$ -adrenergic receptor. *Diabetes.* 2012; 61: 692-701.
- Mardones L, Ormazabal V, Romo X, Jaña C, Binder P, Peña E, Vergara M, Zúñiga FA: The glucose transporter-2 (GLUT2) is a low affinity dehydroascorbic acid transporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 410: 7-12.
- Zheng Y, Scow JS, Duenes JA, Sarr MG: Mechanisms of glucose uptake in intestinal cell lines: role of GLUT2. *Surgery.* 2012; 151: 13-25.
- Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, Valdelamar L, Rodríguez M, Seyfi H, Amell A, Carrillo M, Silva C, Acosta A, Añez J, Andara C, Angulo V, Martins G: Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2007; 26: 76-86.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011; 91: 733-794.
- Lang J: Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as a paradigm of endocrine secretion. *Eur J Biochem.* 1999; 259: 3-17.
- Ashcroft FM: ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2047-2058.
- Miki T, Nagashima K, Seino S: The structure and function of the ATP-sensitive K^+ channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol.* 1999; 22: 113-123.
- Saint-Martin C, Arnoux JB, de Lonlay P, Bellanné-Chantelot C: KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surg.* 2011; 20: 18-22.
- Fujimoto K, Polonsky KS: Pdx1 and other factors that regulate pancreatic β -cell survival. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11: 30-37.
- Davis SN: Insulina, hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL y cols. *Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 11th ed. McGraw-Hill; 2006. pp. 1613-1645.
- Copps KD, White MF: Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS₁ and IRS₂. *Diabetologia.* 2012; 55: 2565-2582.
- Serrano R, Villar M, Martínez C, Carrascosa JM, Gallardo N, Andrés A: Differential gene expression of insulin receptor isoforms A and B and insulin receptor substrates 1, 2 and 3 in rat tissues: modulation by aging and differentiation in rat adipose tissue. *J Mol Endocrinol.* 2005; 34: 153-161.
- Ozaki K: Insulin receptor-related receptor in rat islets of Langerhans. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139: 244-247.
- Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R: Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev.* 2009; 30: 586-623.
- Sesti G, Federici MF, Hribal ML, Lauro D: Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J.* 2001; 15: 2099-2111.
- Burén J, Liu HX, Jensen J, Eriksson JW: Dexamethasone impairs insulin signalling and glucose transport by depletion of insulin receptor substrate-1, phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in primary cultured rat adipocytes. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 419-429.
- Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara K, Ziegler AG: Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54: S25-S31.
- Maedler K: Beta cells in type 2 diabetes – a crucial contribution to pathogenesis. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10: 408-420.
- Guzmán JN, Madrigal BE: Revisión de las características clínicas, metabólicas y genéticas de la diabetes mellitus. *Bioquímica.* 2003; 28: 14-23.
- Sharabi Y: Management of the unholy trinity diabetes-obesity-hypertension (diabesotension). *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; In press.
- Donath MY, Ehse JA, Maedler K, Schumann DM, Ellingsgaard H, Eppler E, Reinecke M: Mechanisms of β -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54: S108-S113.
- Chen Y, Wang Y, Zhang J, Deng Y, Jiang L, Song, Wu XS, Hammer JA, Xu T, Lippincott-Schwartz J: Rab10 and myosin-Va mediate insulin-stimulated GLUT4 storage vesicle translocation in adipocytes. *J Cell Biol.* 2012; 198: 545-560.
- Cipolletta E, Campanile A, Santulli G, Sanzari E, Leosco D, Campiglia P, Trimarco B, Iaccarino G: The G protein coupled receptor kinase 2 plays an essential role in beta-adrenergic receptor-induced insulinresistance. *Cardiovasc Res.* 2009; 84: 407-415.
- Stöckli J, James DE: Insulin action under arrestin. *Cell Metab.* 2009; 9: 213-214.
- Kooptiwut S, Kebede M, Zraika S, Visinoni S, Aston MK, Favalaro J, Tikellis C, Thomas MC, Forbes JM, Cooper ME, Dunlop M, Proietto J, Andrikopoulos S: High glucose-induced impairment in insulin secretion is associated with reduction in islet glucokinase in a mouse model of susceptibility to islet dysfunction. *J Mol Endocrinol.* 2005; 35: 39-48.
- Palomer X, González JMC, Blanco FV, Mauricio D: Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10: 185-197.
- Negro F, Alaei M: Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1537-1547.
- Bitar MS: Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus. *Am J Pathol.* 1998; 152: 547-554.
- Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M: Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2008; 55: 429-432.

35. Kim S, Kim KA, Suk K, Kim YH, Oh SH, Lee MK, Kim KW, Lee MS: Apoptosis of human islet cells by cytokines. *Immune Netw.* 2012; 12: 113-117.
36. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hämäläinen AM, Muona P, Väättäin M, Ilonen J, Simell O, Akerblom HK: Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48: 1389-1394.
37. Mandrup-Poulsen T: β -Cell apoptosis stimuli and signaling. *Diabetes.* 2001; 50: S58-S63.
38. Hamad AR, Arcara K, Uddin S, Donner T: The potential of Fas ligand (apoptosis-inducing molecule) as an unconventional therapeutic target in type 1 diabetes. *Front Immunol.* 2012; 3: 196.
39. Ma F, Wei Z, Shi C, Gan Y, Lu J, Frank SJ, Balducci J, Huang Y: Signaling cross talk between growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in pancreatic islet β -cells. *Mol Endocrinol.* 2011; 25: 2119-2133.
40. Powell LA, Warpeha KM, Xu W, Walter B, Trimble ER: High glucose decreases intracellular glutathione concentrations and upregulates inducible nitric oxide synthase gene expression in intestinal epithelial cells. *J Mol Endocrinol.* 2004; 33: 797-803.
41. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM: *In vivo* regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res.* 1994; 35: 177-193.
42. Kluth O, Mirhashemi F, Scherneck S, Kaiser D, Kluge R, Neschen S, Joost HG, Schürmann A: Dissociation of lipo-toxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure. *Diabetologia.* 2011; 54: 605-616.
43. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005; 96: 939-949.
44. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP: Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2009; 53: 577-584.
45. Varela L, Horvath TL: Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep.* 2012. In press.
46. Wang C, Guan Y, Yang J: Cytokines in the progression of pancreatic β -cell dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 515136.
47. Soejitno A, Prayudi PK: The prospect of induced pluripotent stem cells for diabetes mellitus treatment. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011; 2: 197-210.

Correspondencia:

M. en C. Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana

Dr. Enrique González Martínez Núm. 109,

Col. Santa María La Ribera, 06400,

Del. Cuauhtémoc, México, D.F.

Tel: 1946 1012

E-mail: rdancervantes@hotmail.com