

REVISIÓN

SOBREVIDA DE LOS ISLOTES β PANCREÁTICOS Y USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES: UN GRAN RETO PARA EL MÉDICO ACTUAL.

Jairo Rojano Rada¹, Marcelo Alejandro Storino Farina^{1,2}, Richard de Jesús Serrano López¹, Javier Contreras¹, Lina Almonte¹, Nidia Agreda¹, Ennis Blanca¹.

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela. ²Clínica Integra- Medistar, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(1): 5-15

RESUMEN

La célula β no sólo es capaz de fabricar y secretar la insulina, sino además, hace que dicha secreción sea en el momento justo y en la cantidad adecuada. Las elevaciones postprandiales de glucosa generan una respuesta secretora aguda en la célula β , pero en ciertas patologías como la diabética, el escenario cambia radicalmente, resultando en una disfunción caracterizada por un proceso secretor alterado y múltiples cambios fenotípicos. En estos, los nutrientes, glucosa y ácidos grasos, están elevados de forma crónica, convirtiéndose en sustancias tóxicas que pueden llevar a la muerte de la propia célula β . Por lo tanto, cualquier aproximación terapéutica a la cura de esta enfermedad debe afrontar la necesidad de reemplazar o evitar esta disminución celular, siendo imperativo mencionar el papel de los hipoglucemiantes orales como los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de la GLP-1 en la protección contra el fracaso de la masa de células β .

Palabras claves: Diabetes mellitus, hipoglucemiantes orales, islotes beta pancreáticos, glucotoxicidad.

SURVIVAL OF PANCREATIC ISLET β AND USE OF ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS: A CHALLENGE FOR THE CURRENT DOCTOR.

ABSTRACT

The beta cell is not only able to produce and secrete insulin, but also makes this secretion is at the right time and in the right amount. Postprandial glucose elevations produce an acute secretory response in the beta cell, but in certain diseases such as diabetes mellitus, the scene changes dramatically, resulting in dysfunction, characterized by an altered secretion process and multiple phenotypic changes. In these, nutrients like glucose and fatty acids are chronically elevated, becoming toxic substances that can lead to death of the beta cell itself. Therefore, any therapeutic approach to cure this disease must face the need to replace or avoid this cell decline, it is imperative to mention the role of oral hypoglycemic agents as inhibitors of DPP-4 and analogs of the GLP-1 in protection against failure of the β cell mass.

Key words: Diabetes mellitus, oral hypoglycemic agents, beta pancreatic islets, glucotoxicity.

Artículo recibido en: Junio 2015 Aceptado para publicación en: Noviembre 2015
Dirigir correspondencia a: Marcelo A. Storino Email: storino1974@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Resulta un reto en la actualidad entender la gran complejidad de la diabetes mellitus, por los múltiples factores que convergen en el desarrollo de la enfermedad, haciendo muy difícil el diseño de estrategias para tratar, retrasar o prevenir este desorden, tomando en cuenta que la exposición prolongada a la hiperglucolipemia constante determina el deterioro progresivo beta pancreático. Por otro lado, la diabetes se diagnostica en la mayoría de los casos demasiado tarde para que una intervención dietética pueda tener efectos positivos, recurriendo en estos casos al tratamiento farmacológico oral, e incluso, al uso de insulino-terapia. Por ello, es esencial conocer los cambios moleculares que operan en la célula β en condiciones de glucolipotoxicidad por 2 razones principales. En primer lugar, para poder identificar marcadores moleculares que permitan establecer el estadio de desarrollo de la enfermedad y poder aplicar un tratamiento a tiempo y adecuado. En segundo lugar, para poder identificar dianas moleculares que permitan el diseño de fármacos específicos que retrasen e incluso eviten la progresión del deterioro funcional en la célula β pancreática.

ESTRUCTURA PANCREÁTICA

El páncreas es una glándula mixta, contiene tejido exocrino conformado por células acinares productoras de enzimas digestivas, y también presenta un tejido endocrino compuesto por las células de los islotes de Langerhans, que producen hormonas que mantienen la homeostasis de la glucosa (Fig. 1). En conjunto, los islotes representan alrededor del 1% del peso de la glándula. El páncreas está cubierto por una capa de tejido conectivo, rico en células mesoteliales, con finos tabiques que dividen a la glándula en lóbulos. Las células de los islotes están delimitadas en forma incompleta por una capa delgada de tejido conectivo reticular que se continúa en el interior de los islotes en escasa cantidad¹. El tejido endocrino adulto contiene cuatro tipos celulares diferentes, con mayor densidad en la zona de la cola². Estas células son: células productoras de insulina o β , que representan 70%; células productoras de

glucagón o α , que representan 20%; células productoras de somatostatina o δ , que representan entre 5 a 10%, y células productoras del polipéptido pancreático o PP, que abarcan alrededor de 2%¹. Existen algunos tipos celulares secundarios, las células productoras del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP o células DI) y las células secretoras mixtas (EC o enterocromafines)². Estos grupos están contenidos en una estructura altamente organizada, donde las células β están en el interior del islote y el resto de los grupos celulares se encuentra en la periferia. La organización del aporte vascular permite llevar la sangre del núcleo a la periferia y se le conoce como BAD (β - α - δ) por su forma centrífuga de aporte vascular³.

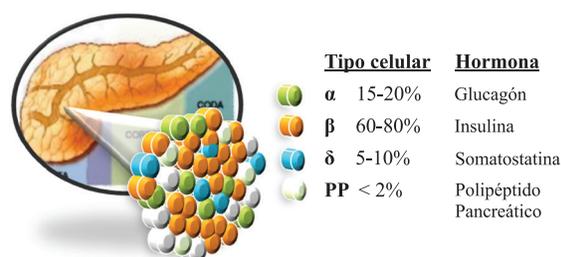


Figura 1. Páncreas endocrino. Modificado de: Olvera-Granados, y col⁴. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina.

Otro tipo celular, recientemente encontrado en la periferia del islote pancreático, es el parecido a las células neuronales de Schwann, ocupan menos del 1% y se cree que podrían ser importantes en la regeneración pancreática. En aves, las células ductales intercaladas (CDI), que pertenecen al tejido exocrino pancreático, están involucradas en la protección de las células endocrinas contra sustancias tóxicas y al parecer participan en la regulación del metabolismo de la glucosa. Así mismo, se observó que en mamíferos estas células se encuentran muy cercanas a los islotes pancreáticos y ambos tipos celulares expresan la proteína S-100⁴.

La célula β , a través de un sistema sensor, mide las concentraciones extracelulares de glucosa, el principal nutriente inductor del proceso secretor. Por otro lado, los ácidos grasos también son capaces de inducir la liberación de insulina, pero

es necesaria la presencia de glucosa para inducir dicho efecto secretor. Este acoplamiento entre las concentraciones extracelulares del estímulo (glucosa o ácidos grasos) y la liberación de la hormona, se lleva a cabo a través de complejas rutas metabólicas, cuyo estudio ha sido un tema clave de investigación en los últimos años ⁵.

Las elevaciones de glucosa postprandial producen en la célula β una respuesta secretora aguda, pero en la patología diabética, el escenario cambia radicalmente, de tal manera que las alzas crónicas de las concentraciones de glucosa y ácidos grasos circulantes, resultan en una disfunción a nivel de la célula β que se caracteriza por un proceso secretor alterado y múltiples cambios fenotípicos, transformándose ambos, en sustancias tóxicas que con el transcurrir del tiempo pueden llegar a generar la muerte de la propia célula β . Es por ello que surge el concepto de toxicidad a los nutrientes para explicar cómo una exposición crónica de la célula β a elevadas concentraciones de glucosa y ácidos grasos genera cambios irreversibles que culminan en la muerte de este tipo celular. Estudios actuales se han centrado en investigar las causas moleculares que subyacen a este proceso de toxicidad a los nutrientes, permitiendo caracterizar las fases en las que éste se divide y la verdadera naturaleza de los cambios funcionales y fenotípicos más importantes que operan ⁵.

Asimismo, se demostró en estudios *in vitro* e *in vivo*, que la célula β era capaz de activar mecanismos de defensa (Tabla 1) para corregir las alteraciones producidas ante la presencia crónica de estos nutrientes. Además, la glucosa per se no suele ser tóxica, ya que hay numerosos estados fisiológicos en los que el azúcar está elevado en circulación, como por ejemplo tras una ingesta de sobrecarga o en determinadas patologías pancreáticas. Lo mismo podría decirse para los ácidos grasos que se encuentran elevados en situaciones de ayuno prolongado. Además, un 50% aproximadamente de las personas obesas no son diabéticas y lo mismo se ha constatado en modelos animales bien establecidos, como la rata ZDF (Zucker Diabetic Fatty) frente a la ZF (Zucker Fatty) ⁵.

Actualmente, el concepto emergente es el de glucolipototoxicidad, en el que las concentraciones elevadas tanto de glucosa como de ácidos grasos, conjuntamente, serían la causa real y particular de la disfunción de la célula β en la diabetes tipo 2. En estas circunstancias, cuando ambos nutrientes están presentes y elevados al mismo tiempo, la célula β no puede activar correctamente su respuesta adaptativa y su capacidad detoxificadora. En la fase adaptativa, los cambios funcionales que concurren intentan asegurar una secreción adecuada a pesar del exceso de nutrientes y por

Tabla I. Fases de toxicidad de la célula β pancreática.

FASE	CARACTERÍSTICAS
Gluc/Lipo-adaptación	Respuesta secretora aguda Homeostasis correcta de nutrientes
Gluc/Lipo-detoxificación	Respuesta secretora incrementada Activación de procesos detoxificadores Cambios fenotípicos y funcionales reversibles Posibilidad de intervención dietética-farmacológica
Gluc/Lipo-toxicidad	Respuesta secretora nula Activación de programas apoptóticos Cambios fenotípicos y funcionales irreversibles Necesidad de insulina inyectada

Modificado de: Roche Collado E ⁵. Glucolipototoxicidad en la célula β y su relación con la diabetes tipo 2.

tanto de demanda extracelular. Esto puede observarse porque la curva que monitoriza la cinética de secreción, muestra ya respuesta secretora a concentraciones muy bajas de azúcar, cuando en condiciones normales la célula β suele estar silente (Figura 2). Por otro lado, los mecanismos detoxificadores tienen como misión eliminar el exceso de moléculas señalizadoras intracelulares, que como respuesta a la elevada concentración extracelular de nutrientes, están generando informaciones erróneas en la propia célula. Sin embargo, estos cambios son el resultado de un proceso continuo y de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, es muy difícil adscribirlos exclusivamente a una respuesta adaptativa o detoxificadora propiamente dicha ⁵.

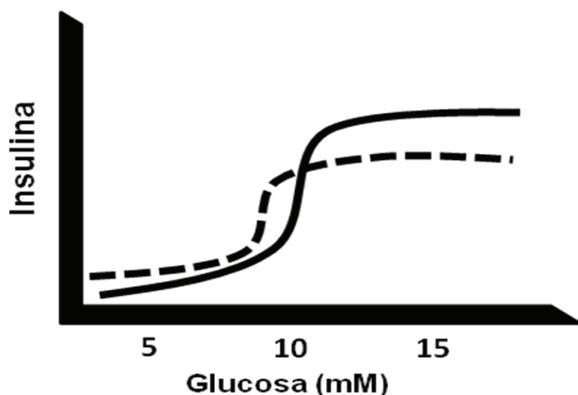


Figura 2. Cinética de secreción de la célula β pancreática. Modificado de: Roche Collado E⁵. Glucolipototoxicidad en la célula β y su relación con la diabetes tipo 2.

En cualquier caso, una caracterización detallada de estos aspectos es crucial, ya que éstos ocurren antes de la destrucción de la célula β por mecanismos apoptóticos. Todo ello implicaría, por un lado, la reversibilidad del proceso, y por otro, la posibilidad de corregirlo antes de llegar a un “callejón sin salida”. Para poder comprender todo este proceso de la glucolipototoxicidad hay que tener en cuenta dos observaciones claves que concurren en la propia célula β . Por un lado, los nutrientes glucosa y ácidos grasos son capaces de modular programas específicos de expresión de genes. Por otro lado, los metabolismos de la glucosa y de los ácidos grasos están interrelacionados. Así por ejemplo, las concentraciones intracelulares del precursor de la síntesis de ácidos grasos, el malonil-CoA, varían en función de la concentración intracelular

de glucosa. Además, la enzima encargada de la síntesis de malonil-CoA, la acetil-CoA carboxilasa, viene codificada por un gen regulado por la propia glucosa. Teniendo en cuenta estas premisas, se puede proponer que la glucolipototoxicidad sea un fenómeno que pudiera estar más cercano al desarrollo de la diabetes tipo 2 que las propias glucotoxicidad o lipotoxicidad ⁵.

Asimismo, cabe resaltar la contribución del glucagón en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2. Algunos autores han presentado evidencia según la cual la hiperglucagonemia no aparece como un fenómeno precoz ⁶, mientras que otros, han encontrado un vínculo temprano entre hiperglucagonemia y diabetes mellitus, e incluso lo han logrado relacionar con estados de resistencia a la insulina previos ⁷.

La disfunción de la célula β pancreática es un defecto importante en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2. Kulkarni y col⁸, demostraron en modelos de ratones con inactivación específica del receptor de insulina en la célula β , que los defectos en la señalización de esta hormona se asocian con disfunción de célula β . Por ende si en la diabetes mellitus tipo 2 existe una resistencia de la célula β a la acción de la insulina, se podría asumir que un fenómeno similar ocurre en las células α , lo cual llevaría a una incapacidad para controlar la secreción de glucagón mediada por insulina. Visto de esta forma, se puede plantear la posibilidad de que una célula α «irrefrenable» pueda ser un defecto temprano que precede o aparece concomitante a la génesis del defecto secretor de insulina. Estas observaciones concuerdan con la teoría «bihormonal pancreática» de la diabetes mellitus, propuesta por Unger y Orci hace varias décadas ⁹.

Recientemente, Lee y col¹⁰ aportaron nuevos conocimientos al rol protagónico del glucagón en la patogénesis de la diabetes mellitus, al estudiar ratones knockout para el receptor de glucagón, en los cuales indujeron destrucción de las células β con streptozotocina, observando una tolerancia glucídica normal y supresión de la cetogénesis a pesar de la ausencia de insulina, lo cual sugiere

que esta hormona pudiera tener un papel marginal o tal vez nulo en un hígado no expuesto a la acción del glucagón. Cabe destacar que si estos ratones estaban funcionalmente pancreatectomizados, ¿deberíamos esperar que seres humanos pancreatectomizados mostraran de igual forma una tolerancia glucídica normal? Esto no ocurre. Es posible especular que los pacientes pancreatectomizados pudieran presentar cierta producción de glucagón proveniente del intestino, el cual contribuye a la severidad del fenotipo diabético observado en esta población.

SOBRECARGA (ESTRÉS) DEL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO, OBESIDAD Y DIABETES

El retículo endoplásmico (ER) juega un papel esencial en la biosíntesis de proteínas destinadas a la secreción o inserción en membranas en células eucariotas. Este organelo unido a la membrana nuclear puede reclutar ribosomas para la traducción del ARN en proteínas, translocar péptidos a su lumen, promover una amplia variedad de modificaciones postraduccionales y facilitar eventos de ensamblaje proteínico facilitado por las chaperonas. El ER es el sitio donde las proteínas, todavía inmaduras, penetran al compartimento secretor donde finalizarán su ensamblaje. Por otro lado, el ER controla indirectamente la capacidad y habilidad del sistema de endomembranas o sistema endocítico completo¹¹.

El ER es considerado la fábrica productora de proteínas de células en mamíferos, y tiene la característica de ser un importante sensor de la sobrecarga (estrés) metabólica que puede en un momento dado, volver ineficaz la acción de la insulina para mantener el sistema homeostático de la glucosa en límites normales, por dar un ejemplo^{11,12}. Las agresiones biológicas tales como infección, hipoxia, privación nutricional y exposición a toxinas químicas o un exceso de lípidos, pueden trastornar o alterar la homeostasis del ER, provocando una actividad errónea en el ensamblaje proteínico, causando que estas proteínas mal ensambladas se acumulen en gran cantidad en el lumen del ER, dando como resultado sobrecarga (estrés) o congestión proteínica. En

condiciones fisiológicas, al aumentar las demandas metabólicas, como sería un aumento progresivo en la acumulación de grasa o una demanda aumentada de secreción de insulina en la célula beta, aumenta consecuentemente la carga de trabajo de esta fábrica de proteínas. Para aliviar esta sobrecarga, el retículo endoplásmico inicia un programa transcripcional denominado respuesta a mal ensamblaje proteico (unfolded protein response o UPR por sus siglas en inglés) diseñado específicamente para disminuir o detener la síntesis de proteínas y para promover su rápida degradación¹¹.

La respuesta UPR mantiene un balance entre la capacidad y la demanda. Esta capacidad es establecida por la agenda fisiológica de la célula y puede ser influenciada por mutaciones que afectan la habilidad del ER para poder ensamblar proteínas. En organismos multicelulares, si las respuestas adaptativas no son suficientes para aliviar la carga de proteínas mal ensambladas (sobrecarga o estrés del ER), la célula se programa para activar cualquiera de las vías de muerte celular programada, apoptosis o necrosis. Se ha obtenido evidencia muy reciente avalando que la respuesta UPR no sólo promueve la supervivencia de las células en respuesta a la sobrecarga (estrés) del ER, sino que también proporciona un mecanismo esencial para detectar nutrimentos y promover la diferenciación celular^{11,12}. La obesidad impone un exceso de trabajo constante en la maquinaria del ER, al grado de desencadenar una serie de respuestas moleculares intracitosólicas inapropiadas que activan la JNK, la NF- κ B, y la PKC- θ , alterando de esta manera, las vías de señalización de la insulina.

Glucolipototoxicidad

Como ya se ha señalado anteriormente, la evidencia experimental ha establecido que las concentraciones elevadas y persistentes de glucosa o de ácidos grasos, por separado, alteran el funcionamiento de la célula β , llegando a provocar la muerte de ésta por mecanismos de suicidio o apoptosis. Sin embargo, los modelos experimentales también han revelado que ciertos mecanismos intracelulares de tipo adaptativo y/o detoxificador pueden

retrasar e incluso corregir esta situación desfavorable. Sin embargo, cuando ambos nutrientes se encuentran juntos en el medio extracelular y elevados al mismo tiempo, dichos mecanismos son más ineficaces y la progresión hacia la muerte celular por apoptosis es más rápida^{5,13}.

Está claro que la dieta es un pilar básico, dado el efecto adverso de los nutrientes cuando éstos se encuentran elevados de forma crónica. Al día de hoy, no se dispone de marcadores específicos de la progresión de la enfermedad ni de tratamientos farmacológicos eficientes al 100%. Sin embargo, hay que constatar que la investigación ha permitido un espectacular avance en el tratamiento de la enfermedad que en nada se parece a la situación que se vivía hace algunas décadas⁶. Lejos de ser excesivamente optimistas, por lo lejos que queda una aplicación clínica inmediata de los hallazgos de la investigación actual, sí se puede asegurar sin lugar a dudas, que la investigación debe continuar para poder ir avanzando poco a poco en la comprensión de los complejos mecanismos que subyacen en el desarrollo de la enfermedad diabética⁵.

Respecto al tratamiento farmacológico, las evidencias experimentales apuntan que los ligandos de los PPARs podrían jugar un papel clave en el tratamiento de las alteraciones observadas en condiciones de glucolipotoxicidad^{5,13}, sin embargo, éste es todavía un campo muy incipiente. La primera hace referencia al amplio abanico de tejidos sobre los que estos compuestos pueden ejercer su acción. En este sentido, sería necesario encontrar ligandos que actuaran más específicamente a nivel de la célula β . En segundo lugar, todavía se desconoce el perfil de expresión de los PPARs en células β humanas en condiciones normales y en condiciones patológicas. En tercer lugar, serían necesarios estudios farmacocinéticos para establecer la dosis y el tiempo de actuación de los fármacos en el organismo. Finalmente, los PPARs no son los únicos factores de transcripción cuya expresión está alterada en condiciones de glucolipotoxicidad. Por otro lado, los procesos de muerte celular (apoptosis) que concurren en la célula β vienen mediados, al menos parcialmente, por

mecanismos de desequilibrio oxidativo. Por ello, tratamientos farmacológicos basados en la administración de determinados, antioxidantes podrían tener también un cierto sentido^{5,14}.

Tratamiento farmacológico. Antidiabéticos orales

Actualmente existen seis clases diferentes de fármacos orales para el tratamiento de la DM2, cada uno con un mecanismo de acción diferente. Los fármacos orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la DM2. Recordemos que el mejor hipoglucemiante que se conoce es el binomio Dieta-Ejercicio y que solo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a un régimen dietético y de actividad física deberán ser tratados con estos fármacos. Dentro de los Grupos Terapéuticos se encuentran: Sulfonilureas, Biguanidas, Inhibidores de las alfa-glucosidasas, Meglitinidas, Glitazonas y Derivados de las Incretinas. Mencionaremos brevemente la acción de cada uno de ellos.

Sulfonilureas: Tienen un efecto hipoglucemiante agudo actuando sobre la célula beta del páncreas mediante un estímulo de la secreción de insulina, y un efecto hipoglucemiante crónico mediado por la potenciación de la acción de la insulina, a través de un aumento del número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma⁶. Este último efecto está en controversia, y se habla de que se debe más bien a un control del efecto tóxico de la hiperglucemia¹⁵. Con respecto al análisis de la repercusión morfofuncional ejercida sobre la célula beta, por la administración continuada de sulfonilureas, los resultados comunicados en la literatura médica son dispares, si bien parecen descartar un efecto citoprotector¹⁶. Butler y cols¹⁷, analizando 124 autopsias de pacientes con DM2, objetivan con el transcurso del tiempo, una pérdida de masa celular beta que parece relacionarse fundamentalmente con fenómenos de apoptosis, con una conservación de la neoformación de islotes y los fenómenos de replicación celular beta, pérdida independiente del tratamiento previo con dieta, sulfonilureas o insulina.

Biguanidas: Consiguen su efecto antihiper-glucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento del N° de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina)¹⁵. La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia^{18,19}. Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones^{18,19}.

Meglitinidas: Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células β pancreáticas, aunque parece que difieren en las zonas de unión a estas. Aportan la ventaja de tener un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas), por lo que facilita el horario de las ingestas²⁰.

Inhibidores de las alfa-glucosidasas: Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa)^{20,21}. El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales²¹⁻²³.

Glitazonas: Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a

la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática). Este aumento de la sensibilidad a la insulina se realiza sin aumentar su secreción, de ahí que no produzcan hipoglucemias. Se metabolizan en el hígado y se eliminan por las heces²⁰.

Estos fármacos activan a un grupo de proteínas nucleares denominadas PPAR (peroxisome proliferator activated receptor; o, receptor activado por proliferadores peroxisomales) llamadas así al ser descubiertas por su capacidad proliferativa de los peroxisomas en el tejido hepático de rata, no en humanos. Se han identificado 3 distintos isotipos de PPAR (α , β , γ), todas con diferentes ligandos endógenos específicos. Al ser activados farmacológicamente, estos receptores nucleares se unen con el receptor del ácido 9 cis-retinoico (Retinoid X Receptor, RXR) y cofactores específicos formando heterodímeros que ubicarán secuencias nucleotídicas específicas de ciertos cromosomas para activar o reprimir la expresión de ciertos genes²⁴. Los receptores PPAR γ son el sustrato de las TZD que modulan la expresión génica de proteínas involucradas en el metabolismo lipídico e hidratos de carbono, destacando la activación para la transcripción del gen que codifica el transportador de glucosa en la membrana celular, el GLUT-4²⁴.

Sin embargo, aun y cuando todos los antidiabéticos orales, ofrecen distintas ventajas particulares de cada uno de ellos, son solo dos los que han demostrado aumentar la sobrevivencia de los islotes pancreáticos, ambos pertenecientes al grupo de los derivados de las incretinas (los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de la GLP-1)²⁰ y en los que haremos mayor hincapié en vista de ser el objetivo de esta revisión.

Inhibidores de la DPP-4 y análogos de la GLP-1 (derivados de las incretinas): Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP se liberan en el intestino durante todo el día; sus concentraciones aumentan en respuesta a la comida. La actividad del GLP-1 y el GIP está limitada por la enzima DPP-4, que

inactiva rápidamente las incretinas²⁰. Como inhibidor de la DPP-4, sitagliptina actúa en los pacientes con diabetes tipo 2 retrasando la inactivación de las incretinas y mejorando así la función secretora de insulina de la célula beta pancreática^{23,25}. Esta respuesta se produce de manera dependiente de los niveles de glucosa por lo que el riesgo de hipoglucemias se encuentra significativamente disminuido^{20,23,25}. La sitagliptina aumenta las concentraciones de las hormonas intactas activas y con ello incrementa y prolonga la acción de estas hormonas, lo que finalmente disminuye la glucemia en las situaciones de ayuno y postprandial²⁵. Ofrece además otros beneficios como los evidenciados en los resultados del estudio “La eficacia y seguridad de vildagliptina en pacientes con diabetes tipo 2: un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios” donde se concluye que en pacientes diabéticos con riesgo a desarrollar hipoglucemia, la vildagliptina es un medicamento seguro²⁶.

El poder de la vildagliptina es evidente tanto en monoterapia como en terapia combinada; así lo demuestra un estudio comparativo, donde se añade vildagliptina a pacientes con dosis estables de insulina basales o premezclados, con o sin tratamiento concomitante con metformina, evidenciando mejora de la función de las células beta pancreáticas. Refieren que esta función de las células beta mejorada es presumiblemente secundaria a diversos efectos pancreáticos y no pancreáticos de vildagliptina²⁷. Un estudio reciente controlado con placebo demostró que la vildagliptina mejoró significativamente la glucemia (con una menor incidencia de hipoglucemia) en pacientes con diabetes tipo 2 de larga evolución (~15 años) y mal control glucémico (HbA1c ~8,4%) en tratamiento con grandes dosis de insulina (~80 unidades diarias)²⁸.

Además, la sitagliptina mejoró significativamente la sensibilidad a la insulina y biomarcadores relacionados con arteriosclerosis asociados con el desarrollo de la inflamación y la disfunción endotelial, lo que sugiere que el agente posee una acción más allá de los efectos reductores de glucosa y del aumento de la sobrevida de los

islotes pancreáticos²⁹; se podría suponer que la menor actividad inflamatoria y la menor disfunción endotelial es el sustrato que brindan las incretinas a la sobrevida de las células β del páncreas.

A pesar de que los análogos de la GLP-1 son derivados de las incretinas, su mecanismo de acción difiere con respecto al de los inhibidores de la DPP-4. Las hormonas GIP y GLP-1 ejercen sus efectos a través de receptores acoplados a proteínas G. Los receptores de GLP-1 se expresan en las células alfa y beta de los islotes del páncreas, en el sistema nervioso central y el periférico, corazón, riñón, pulmón, tejido adiposo y tracto gastrointestinal, mientras que los receptores de GIP lo hacen en los islotes pancreáticos, el tejido adiposo y el cerebro^{30,31}.

Al unirse al receptor acoplado a la proteína G, tanto la GLP-1 como la GIP producen un aumento del monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) intracelular y activan a la proteinkinasa A, la cual cierra los canales de potasio sensibles al adenosín trifosfato (ATP) y, a la vez, induce al incremento de la concentración de calcio intracelular, con la consecuente realización de un sinnúmero de acciones antidiabetogénicas^{32,33}.

Nauck y col demostraron que en ayunas, la infusión exógena de GLP-1 estimula la insulina y reduce la secreción de glucagón, conduciendo así, una normalización de las concentraciones de glucosa en plasma, incluso en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada con falla al tratamiento con sulfonilureas¹⁶. Además, a diferencia de los inhibidores de la DPP-4, los agonistas de GLP-1 favorecen el vaciamiento gástrico lento, aumentan la saciedad y promueven la pérdida de peso modesta³⁴⁻³⁷.

Distintos trabajos han demostrado como los incretinas -miméticos y los inhibidores de DPP-4 ejercen importantes efectos beneficiosos sobre la función de las células β y la supervivencia tanto in vitro como in vivo, al menos en roedores³⁶. Dentro de los que cabe destacar los siguientes, referidos en Foley y col²⁷: Glucose-dependent stimulation of insulin secretion (Drucker, 2006),

Stimulation of the expression of b-cell enriched genes in the islets of T2D subjects in vitro (Lupi y col, 2008), Inhibition of β -cell apoptosis induced by high glucose levels in vitro (Buteau y col, 2004), and in animal models of T2D (Farilla y col, 2002), likely through the activation of PKB (Buteau y col, 2004), and/or an antioxidant effect (Li y col, 2003; Pospisilik y col, 2003; Liu y col, 2012) y Potential restoration of β -cell function in the islets of T2D individuals in vitro (Lupi y col, 2008)²⁷. La reducción de la masa de células β es fundamental para la patogénesis tanto de la diabetes tipo 1 como la tipo 2 y conduce a la disfunción severa de la secreción de insulina. Estas dos anomalías llevan al concepto de la masa función reducida de células β . Estos estudios proponen que la diabetes puede prevenirse o revertirse mediante la inhibición de la caída de la masa de células β o mediante la restauración a través de la regeneración, con el uso de esta clase de medicamentos, sin embargo, su efecto beneficioso a largo plazo es incierto.

Es válido ahondar finalmente en las implicaciones protectoras que ejercen este tipo de medicamentos sobre la célula beta pancreática. En primer lugar, se reconoce que la GLP-1 disminuye el estrés del retículo endoplásmico, con lo que evade una pronta apoptosis como consecuencia de esa situación, como se describió previamente. Además produce un mejoramiento en la sensibilidad a la glucosa de las células alfa y beta, estimula la secreción de insulina solo en caso de hiperglucemia, disminuye la glucosa plasmática postprandial y, en ayunas, inhibe la secreción de glucagon, salvo en caso de hipoglucemia; disminuye la hemoglobina glucosilada (HbA1c), enlentece el vaciado gástrico, inhibe la secreción de ácido gástrico y actúa sobre el hipotálamo al producir sensación de saciedad y reducir la ingesta alimentaria³⁰.

Además de ello, varios estudios in vitro y en animales han mostrado que la GLP-1 inhibe la apoptosis de las células beta, con el aumento de la proliferación de estas y la inducción de su neogénesis a partir de células precursoras^{30,36}. Al respecto, la GLP-1 también es conceptualizada como una molécula de supervivencia debido a sus

acciones citoprotectoras, tanto cardíacas como cerebrales. Hoy se conoce que cuando la GLP-1 interactúa con su receptor en la célula beta, se estimulan una serie de vías de señalización postreceptorial y se produce una activación de los fenómenos de proliferación y neogénesis, así como una desactivación de los fenómenos de apoptosis mediante inhibición de caspasas y otras formas de señalización intracelular³¹.

En las células beta de los islotes pancreáticos, GLP-1 estimula todas las fases de secreción de insulina, incluyendo un aumento en la actividad de glucocinasa (GK), así como de la translocación de los canales GLUT2. Esta cascada de señales intracelulares provoca una rápida exocitosis de moléculas de insulina previamente sintetizadas y contenidas dentro de gránulos secretores en el citosol³⁷. Sin embargo, en una detallada revisión publicada por Drucker y Nauck³⁶ en 2006 se hace manifiesto que la persistencia del estímulo de GLP-1 sobre su receptor, activa una segunda vía enzimática, de la cinasa de proteína A (PKA), con lo que estimula la transcripción del gen de la insulina para mayor producción de novo, e incluso, proliferación mitogénica de células beta.

GLP-1 actúa sobre glucagon, un factor esencial para desarrollo de diabetes. En las células alfa de los islotes, GLP-1 inhibe la síntesis y liberación de glucagon. Al igual que el efecto insulínico, éste es también dependiente de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Este fenómeno ejerce una acción preferente sobre la glucemia de ayuno, puesto que implica el cese de la producción hepática de glucosa^{30,31}. Un detalle esencial dentro de este proceso es que GLP-1 no afecta la secreción de glucagon cuando ésta se lleva a cabo como parte de una respuesta contrarreguladora en hipoglucemia³¹.

Recientemente se ha planteado la teoría de la transdiferenciación, donde se favorece la regeneración de células beta a partir de células alfa como respuesta a la administración de GLP-1, basado en la existencia de GLP-1 intra- islote en muchos de los modelos experimentales de transdiferenciación, lo que convierte a la GLP-1

en un candidato plausible que participa en la transdiferenciación de células α ³⁸.

En conclusión, la glucolipototoxicidad, esto es, toxicidad por las concentraciones elevadas tanto de glucosa, como de ácidos grasos conjuntamente, es la causa real y particular de la disfunción de la célula β en la diabetes tipo 2. El uso de incretinas, donde destacan los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de la GLP-1, han demostrado ser una estrategia terapéutica adecuada para el manejo de la diabetes tipo 2, tanto en pacientes con elevaciones leves de glucemia como en pacientes con altos niveles de glucemia, al utilizarlos de manera combinada con insulinas y/o metformina. Las incretinas no solo mejoran la función de las células β pancreáticas, sino además, aumentan la sobrevivencia de esta población celular, alejando la terapia insulínica pura y las complicaciones que derivan de esta.

DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histología Texto y Atlas*. Editorial Médica Panamericana, México 1997;p:511-514.
- Stevens A, Lowe J. *Histología Humana*. Harcourt Brace, España 1998;p: 257-269.
- Vinik A, Rosenberg L, Pittenger G, Taylor-Fishwick D. Stimulation of pancreatic islet neogenesis: a possible treatment for type 1 and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;11:125-140.
- Olvera-Granados C, Leo-Amador G, Hernández-Montiel H. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración?. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:306-319.
- Roche Collado E. Glucolipototoxicidad en la célula β y su relación con la diabetes tipo 2. Editorial de la Sociedad Española de Diabetes. 2007. Capítulo 3. El Islote Pancreático en el Desarrollo y Tratamiento de la Diabetes. p:41-64.
- Jayapaul MK, Walker M. Hyperglucagonaemia is not a primary metabolic defect in non-diabetic first-degree relatives from type 2 diabetic families. *Diabet Med* 2007;24:1050-1051.
- Larsson H, Åhrén B. Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2000;23:650-657.
- Kulkarni RN, Bruning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic β cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999;96:329-339.
- Unger RH, Orci L. Glucagon and the α cell-physiology and pathophysiology-(first of two parts). *N Engl J Med* 1981;304:1518-1524.
- Lee Y, Wang MY, Du XO, Charron MJ, Unger RH. Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice. *Diabetes* 2011;60:391-397.
- Kaufman RJ, Scheuner D, Schroder M, Shen X, Lee K, Liu CY, Arnold SM. The unfolded protein response in nutrient sensing and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:411-421.
- Harding HP, Calton M, Urano F, Novoa I, Ron D. Transcriptional and translational control in the Mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2002;18:575-599.
- Bensellam M, Laybutt D, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic b-cell glucotoxicity: Recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol* 2012;364:1-27.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737-754.
- Melander A, Lebovitz HE, Faber OK. Sulfonylureas. Why, which, and how?. *Diabetes Care* 1990;13:18-25.
- Pallardo L. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr* 2008;55(Supl 2):17-25.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetes patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.

19. Hermann LS, Schesten B, Bitzén PO, Kjellström T, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-1109.
20. Llave Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en atención primaria. Artículo de revisión. *Medicina de Familia (And)* 2008;8:98-111.
21. Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Bray GA. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1995;98:443-451.
22. Leiva A, Piñón F, Tébar J. Eficacia clínica y tolerancia de la acarbose en el tratamiento de pacientes diabéticos no dependientes de la insulina (tipo II). *Med Clin (Barc)* 1993;100:368-371.
23. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
24. Codoceo V. Hipoglicemiantes orales en la práctica habitual y situaciones especiales. *Rev Med Clin Condes* 2009;20:595-602.
25. Aschner, P. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637.
26. Mudaliar S, Henry RR. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 2012;55:1865-1868.
27. Foley J, Kozlovski P, Lukashevich V, Kothny W. Vildagliptin improves a chronic effect on beta cell function when added to insulin therapy. *Diabetologia* 2012;55:[Suppl1]S1-S538.
28. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1148-1155.
29. Yamane T, Suzuki Y, Iwai R, Sakuma Y, Yoshida S, Hashimoto N. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (sitagliptin) improves insulin sensitivity and atherosclerosis-related biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:[Suppl1] S1-S538
30. Nogales Aguado P, Arrieta Blanco F. Incretinas: nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2. *JANO* 2010;1756:62-66.
31. Blumenfeld S. Incretinas: Un nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr* 2009;17:84-90.
32. Giménez Pérez G. Fármacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetes de tipus 2. *Butll Inf Ter* 2008;20:19-24.
33. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2007;298: 194-206.
34. Cai L, Cai Y, Lu ZJ, Zhang Y, Liu P. The efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:386-398.
35. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124(1 Suppl):S3-S18.
36. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.
37. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3703-3716.
38. Bayon C, Barriga MA, Litwak L. Incretinas, Incretinomiméticos, Inhibidores de DPP IV – 1era parte. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2010;47: 36-47.