

# Hipótesis Insulino Resistencia y disminución de la Capacidad de Secreción de Insulina en Diabetes Mellitus Tipo 2: ¿Dos Caras de una Misma Moneda?

**Rodrigo A. Bazaes C.**

*Alumno Programa Doctorado en Ciencias Biomédicas. Universidad de Chile.*

*Instituto de Investigaciones Materno Infantil.*

*Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Av Santa Rosa 1234, 2° piso, Santiago.*

*Fonos: 556-8866, 556-1982. Fax: 5546890.*

*E-mail: [rbazaes@canela.med.uchile.cl](mailto:rbazaes@canela.med.uchile.cl)*

*El autor es financiado por una Beca de Doctorado otorgada por Fundación Andes, Chile.*

*Director de Tesis Dra. Verónica Mericq G.*

*Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) es probablemente una de las enfermedades más estudiadas desde el punto de vista fisiopatológico. A pesar de ello, sólo recientemente ha sido posible determinar la *historia natural* de ésta patología, gracias a una serie de trabajos epidemiológicos llevados a cabo en EE.UU e Inglaterra. Si bien la información entregada por estos estudios no resultó ninguna sorpresa, es indudable que constituye una base sólida sobre la que se podrá construir modelos fisiopatológicos susceptibles de ser puestos a prueba en el ser humano.

Desde hace varias décadas se ha reconocido la importancia de la *resistencia a la insulina* como un elemento esencial en la patogenia de la DM 2 (1,3). Todos los diabéticos tipo 2 presentan algún grado de resistencia a la insulina, mientras que la presencia de esta alteración es el principal factor de riesgo para el desarrollo de DM 2. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos la resistencia insulínica es compensada por un aumento de la capacidad secretoria de las células beta en los islotes de Langerhans, por lo que no aparece el cuadro clínico de DM 2. En otras palabras, esta patología se desarrollará sólo si se dan simultáneamente dos condiciones:

- Un grado importante de resistencia a la insulina.
- Una falla en la capacidad secretoria de insulina por las células beta.

El estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) permitió determinar con claridad la relación temporal entre estos dos eventos. El seguimiento de pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono mostró que, antes de la aparición de DM 2 propiamente tal, existe una fase más o menos prolongada de *hiperinsulinismo* compensatorio, que permite mantener niveles de glicemia relativamente normales. Sin embargo, aun años antes de la manifestación clínica de DM 2, comienza a deteriorarse progresivamente la función de las células beta, lo que ahora

se reconoce como el elemento clave en la patogenia de la DM 2.

Los hallazgos del UKDPS parecen bastante lógicos, pero sólo fueron posibles gracias al reconocimiento de que *la función de la célula beta pancreática debe ser analizada en el contexto de la resistencia a la insulina presente en estos individuos*. En efecto, una respuesta secretoria de las células beta que puede ser adecuada en una persona normal, no lo será en el caso de un paciente con resistencia a la insulina. Desde el punto de vista metodológico no siempre es fácil distinguir cuál de estos dos elementos (resistencia a la insulina y falla de la célula beta) está determinando el manejo de la glucosa por un individuo, por lo que se requiere el uso de pruebas dinámicas y de análisis más o menos sofisticados (1,3).

Ahora bien, reconocida la importancia de la falla de las células beta en la patogenia de la DM 2, cabe preguntarse por qué ocurre. Es evidente que hay una predisposición genética importante, pero la búsqueda de genes asociados a DM 2 se ha visto frustrada hasta ahora por la naturaleza multifactorial de la enfermedad (4).

Hasta hace pocos años, la mayoría de los autores se conformaban con afirmar que, previo a la aparición de la DM 2, la célula beta se "agota" en su capacidad de compensar grados crecientes de resistencia a la insulina. Sin embargo, nadie era capaz de explicar en que consistía exactamente ese "agotamiento" (2).

Por una parte, se propuso que niveles elevados de glicemia en forma crónica serían tóxicos para la función de las células beta, tal como se había observado en diversos modelos animales e *in vitro*. No obstante, a la luz de los resultados del UKDPS, esta toxicidad (conocida como glucotoxicidad) no puede ser planteada como el mecanismo que gatilla la falla de la célula beta, por cuanto ésta precede en varios años a la aparición de hiperglicemia post-prandial (1,2).

Otra línea de investigación se ha centrado en el depósito de *amiloide* en el islote de Langerhans, hecho anatomopatológico observado hace ya más de un siglo. Las células beta *co-secretan*, junto con insulina, un péptido amiloidogénico derivado del gen IAPP, que sería el responsable de la amiloidosis insular en la DM 2. Sin embargo, en estudios en primates no humanos, sólo grados muy avanzados de amiloidosis se asociaron con deterioro del control metabólico, por lo que este parece ser un hecho secundario (i.e tardío) en la patogenia de la DM 2 (1,2).

El conocimiento de la fisiología de la célula beta pancreática ha dado origen a nuevas hipótesis, una de las cuales ha recibido considerable atención en los últimos dos años. Este modelo se basa en los efectos que tienen insulina y el factor de crecimiento insulinosímil tipo I (IGF-I) sobre la actividad de las células beta.

Durante muchos años se consideró inverosímil que la insulina secretada por las células beta tuviera influencia sobre su propia actividad. En efecto, las concentraciones de insulina a las que están expuestas estas células son sumamente altas, por lo que cualquier receptor de insulina existente en su superficie debería ser rápidamente internalizado. Además, la mayoría de los intentos por demostrar la existencia de receptores de insulina en las células beta mediante metodologías clásicas fueron infructuosos. No obstante, debe considerarse que la superficie de estas células está compartimentalizada, es decir, tiene un polo *apical* en el que se secreta la insulina (y que da a la circulación venosa), y otro basal que sensa la glicemia (y que da a la circulación arterial). Estos dos compartimentos o polos están anatómicamente y funcionalmente separados. Se ha planteado que la célula beta contaría con receptores de insulina en su polo basal, lo que le permitiría responder a cambios en los niveles circulantes de insulina (5).

En todo caso, esta idea de una autorregulación no es nueva. Una serie de estudios *in vitro* han mostrado que insulina es capaz de potenciar el efecto de la glucosa sobre la secreción de insulina (5). Más aún, experimentos recientes muestran que insulina es capaz de activar la transcripción de su propio gen, en un circuito de retroalimentación positiva cuyo significado fisiológico aún no está del todo claro (6). Además, en el modelo de diabetes experimental inducido por estreptozotocina en ratas, en que se produce selectivamente muerte de las células beta pancreáticas, la administración exógena de insulina se asocia a la rápida regeneración de esta población celular, junto

con una restauración *ad integrum* del control metabólico (7). Asimismo, islotes de Langerhans transplantados en ratones hiperinsulinémicos experimentan una dramática hipertrofia, aún en ausencia de hiperglicemia (8).

Ahora se sabe que las células beta poseen toda la maquinaria de transducción de señales necesaria para responder a insulina e IGF-I. Específicamente, se ha determinado que la proteína IRS-2 (sustrato del receptor de insulina tipo 2) juega un papel central en la respuesta de estas células a insulina, y que los eventos "río abajo" en la cascada de transducción llevan al reclutamiento de la vía de la PI-3 kinasa. Es decir, se trata del mismo mecanismo descrito en los efectores periféricos de la insulina, tales como el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo (6,9).

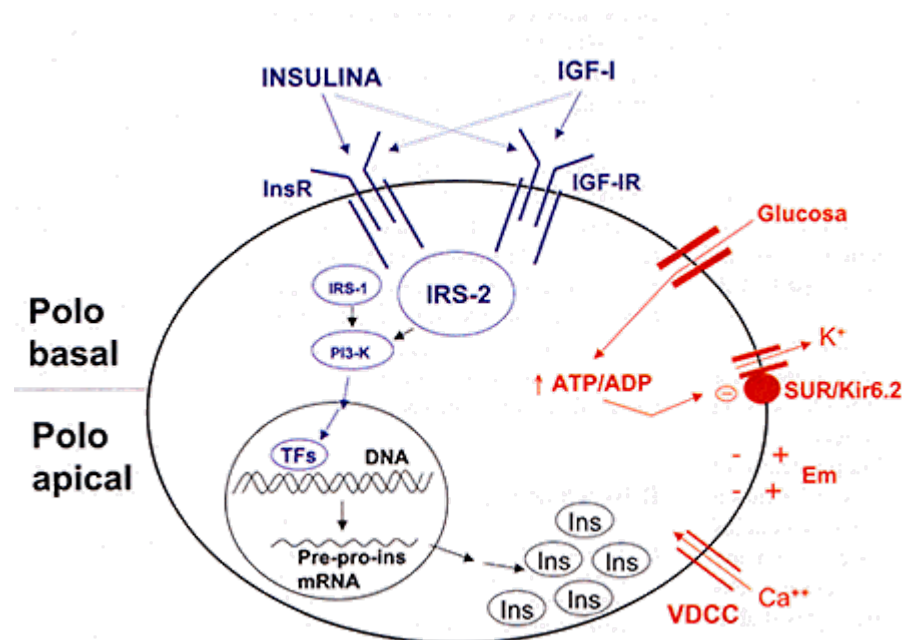


Figura.

Modelo del funcionamiento de la célula beta pancreática. La glucosa es capaz de estimular la secreción de insulina luego de su ingreso a la célula a través del transportador Glut-2 y su posterior metabolización. Esto se traduce en el aumento de la relación ATP/ADP intracelular, con lo que se produce el cierre de canales de potasio (SUR/Kir6.2) sensibles a ATP. A su vez, esto provoca un aumento en el potencial de membrana ( $E_m$ ) (depolarización), que determina la apertura de canales de calcio dependientes de potencial (VDCC). Finalmente, la entrada de calcio a través de estos canales es el estímulo directo para la secreción (exocitosis) de los gránulos de secreción de insulina.

Por otra parte, la síntesis de insulina depende de la expresión del gen de la pre-pro-insulina, que está bajo el control de factores de transcripción específicos (TFs). Insulina e IGF-I, actuando sobre sus receptores de membrana en el polo basal (InsR e IGF-IR), activarían la vía IRS-2/PI3kinasa en las células beta. De este modo, al aumentar la expresión de la pre-pro-insulina, insulina e IGF-I potenciarían el efecto de glucosa sobre la secreción de insulina.

Hasta hace poco, las evidencias que muestran un efecto de insulina sobre las células beta eran poco más que anecdóticas. Sin embargo, en 1998 el grupo de Ronald Kahn del Joslin Diabetes Center en Boston, inició la caracterización de una serie de modelos en ratón, en que se logró inactivar genéticamente al receptor de insulina en forma tejido-específica en músculo esquelético, hígado, grasa parda y sistema nervioso central, entre otros. Pero las principales sorpresas surgieron de la inactivación del receptor de insulina en las células beta pancreáticas (10).

En los ratones en que se logró esta inactivación, se observó un deterioro progresivo del control glicémico a lo largo de los primeros 6 meses de vida, mientras que en un porcentaje pequeño de ratones apareció un cuadro claro de DM 2. Pero el hallazgo más interesante; urgió del análisis de la respuesta secretora de insulina frente al estímulo con glucosa intraperitoneal. En estos ratones se observó una desaparición de la denominada *primera fase* de secreción de insulina, que explica en gran parte el deterioro

metabólico (10). *Esta alteración es la misma que se observó, en las etapas previas al desarrollo de DM 2 en el estudio UKDPS.* Por otro lado, y desde un punto de vista fisiológico, estos hallazgos concuerdan con la idea ya mencionada de un sistema de retroalimentación positiva en que insulina potencia su propia secreción. En forma aún más interesante, estos resultados están siendo aplicados a modelos no genéticos de DM 2, tales como la diabetes inducida por niveles elevados de ácidos grasos libres (AGL) en plasma. Tanto en animales como en humanos, la infusión aguda o crónica de AGL se asocia a disminución de la sensibilidad periférica a insulina. Asimismo, las células beta pancreáticas expuestas crónicamente a AGL disminuyen notoriamente su respuesta insulínica frente al estímulo con glucosa, lo que se correlaciona con una disminución en la expresión de receptores de insulina e IRS-2 luego del tratamiento (11).

Los resultados descritos han llevado a plantear que la resistencia a la insulina en las células beta pancreáticas podría explicar el "agotamiento" de estas células que precede a la DM 2. Se trata de una hipótesis muy atractiva, no sólo por su simplicidad, sino que también porque genera una serie de expectativas relacionadas con la prevención de esta patología.

Así, por ejemplo, podría plantearse el uso de IGF-I en pacientes resistentes a insulina en quienes haya evidencias iniciales de alteraciones en la función de las células beta. Varios ensayos clínicos indican que en pacientes diabéticos tipo 2, IGF-I es capaz de mejorar sustancialmente la sensibilidad periférica a insulina (12). Por otro lado, los resultados comentados más arriba indican que IGF-I también tendría un efecto trófico sobre las células beta (8). En pacientes con diabetes franca el uso de IGF-I se ha abandonado, ya que acelera la progresión de complicaciones proliferativas como la retinopatía; sin embargo, su utilización en etapas muy precoces de la enfermedad aún no ha sido planteada.

De cualquier modo, la información obtenida durante la última década ha sido crucial para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la DM 2. El paso que falta dice relación con la naturaleza exacta de la resistencia a la insulina a nivel celular y molecular. Una vez que se obtenga la respuesta a esta interrogante estaremos en condiciones de diseñar estrategias racionales para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

## Bibliografía

1. *Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. J Clin Invest 2000; 106(3): 329-33.*
2. *Kahn S. The importance of beta-cell failure in the development and progresión of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(9): 4047-58.*
3. *Siegmund T, Usadel KH. Inevitability of beta cell failure in type 2 diabetes. Curr Op Endocrinol Diabetes 2001; 8: 192-6.*
4. *Stern MP. Strategies and prospects for finding insulin resistance genes. J Clin Invest 2000; 106(3): 323-7.*
5. *Arpinwall CA, Lakey JRT, Kennedy RT. Insulin-stimulated insulin release in single pancreatic beta cells. J Biol Chem 1999; 274(5): 6360-5.*
6. *Leibiger IB, Leibiger B, Moede T, Berggren PO. Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/p70 s6 kinase and CaM kinase pathways. Mol Cell 1998; 1: 933-8.*
7. *Guz Y, Nasir I, Teitelman G. Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. Endocrinology 2001; 142(11): 4956-68.*

8. Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a circulating islet growth factor in insulin-resistance states. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(13): 7475-80.

9. Kahn CR, Brüning JC, Michael MD, Kulkarni RN. Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1377-84.

10. Kulkarni RN, Brüning JC, Wirznay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell* 1999; 96: 329-39.

11. Xiao J, Gregersen S, Kruhoffer M, Pedersen SB, Orntoft TF, Hermansen K. The effect of chronic exposure to fatty acids on gene expression in clonal insulin-producing cells: studies using high density oligonucleotide microarray. *Endocrinology* 2001; 142(11): 4777-84.

12. Cusi K, DeFronzo R. Recombinant insulin like growth factor I treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3077-84.