

Artículo de la Semana

La desdiferenciación y no la apoptosis explican el descontrol glucémico gradual y progresivo característico de la diabetes mellitus de larga evolución

Es experiencia común de todos los involucrados en el tratamiento de la diabetes, darse cuenta que a pesar de los esfuerzos por mantener los niveles de glucosa y HbA1c dentro de los límites, con el paso del tiempo existe una tendencia gradual y progresiva hacia el descontrol glucémico. El estudio UKPDS (ensayo clínico a gran escala realizado en los 80's que evaluó los efectos del tratamiento hipoglucemiante en DM2 sobre desenlaces micro y macrovasculares) mostró una, hoy clásica, gráfica del gradual incremento en el valor de HbA1c a lo largo del periodo de seguimiento a pesar del tratamiento intensivo; la pérdida de la masa de células β , debido a muerte celular (apoptosis) ha sido la explicación de este fenómeno.

En la revista *Cell Metabolism*, fué recientemente publicado un estudio del grupo de la Dra. Remedi de la Universidad de Washington, en donde en un modelo knockout murino (KO) para el gen ATP Kir 6.2 (dando como resultado ratones con incapacidad para secretar insulina y con diabetes). Comparado con ratones normales (controles) los marcadores de apoptosis (caspasa

3 y TUNEL) en los ratones KO Kir6.2, fueron mayores en estos aunque sin diferencia estadística, lo que sugiere que la apoptosis no es el principal mecanismo de la depleción de células β . Neurogenina-3 (NGN3) es un marcador del linaje celular del que provienen las células β , se expresa en las fases iniciales del desarrollo y desaparece una vez que la célula progenitora se diferencia en célula β . En aquellos ratones KO Kir6.2, los niveles de NGN3 fueron significativamente mayores que los controles y que los ratones KO Kir 6.2 tratados con insulina. Lo anterior, sugiere que no es solo la apoptosis sino también, un proceso de desdiferenciación lo que explica la disminución en la capacidad de producción de insulina en estados avanzados de la diabetes; paralelamente los niveles de Ki-67 (marcador de proliferación celular) no se incrementaron, esto sugiere que no es la proliferación de progenitores celulares lo que explica la capacidad recuperada de secreción de insulina. La observación más interesante viene del hecho de que este proceso de desdiferenciación es reversible luego de lograr el control glucémico mediante la

administración de insulina por medio de pellets.

Los hallazgos de este estudio ponen en interés nuevamente el papel de la glucotoxicidad en la disminución de la capacidad secretora de insulina, y de la reversibilidad de este fenómeno al romper esta glucotoxicidad mediante el control glucémico con el uso de insulina. Los mecanismos por los cuales la insulina induzca la rediferenciación de las células β es un área a explorar y con potenciales usos terapéuticos.

¿Estos resultados dan pauta a que utilicemos insulina desde el diagnóstico en los pacientes con diabetes? Pienso que no, las indicaciones para el uso de insulina especialmente en diabetes tipo 2 aun se encuentran sujetas a controversia, y mecanísticamente la metformina al favorecer la sensibilidad a la insulina puede romper la glucotoxicidad. Los efectos de la metformina sobre la célula β existen aunque aún no están claramente definidos.

Wang, York, Remedi. Pancreatic β cell dedifferentiation and Redifferentiation following Insulin therapy. Cell Metab. 19, 872-882, May 6, 2014.