

El Rol de la Célula Beta en Torno a la Diabetes Mellitus Gestacional. Mini-Review

Andrés Ordóñez Cabrera¹, Anita Medina Arias²

Hospital José Carrasco Arteaga. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Cuenca-Ecuador.

RESUMEN

La diabetes mellitus gestacional constituye una causa de serias complicaciones materno fetales. Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que inicia o se identifica por primera vez en el curso de un embarazo. Su etiopatogenia se fundamenta en la existencia de una alteración en la capacidad compensatoria de la célula beta para incrementar la secreción de insulina como respuesta adaptativa frente al estado de insulinoresistencia que ocurre normalmente en la gestación, pudiendo así conducir al desarrollo progresivo de intolerancia a la glucosa, hiperglicemia e hiperinsulinemia. En estos procesos se encuentran involucrados mecanismos fisiopatológicos, genéticos y moleculares muy diversos. Varias hormonas, fundamentalmente aquellas producidas por la placenta y el tejido adiposo intervienen directamente sobre la célula beta modificando su funcionalidad y/o las características de su masa, alterando así los patrones normales de secreción hormonal y de manera indirecta la sensibilidad tisular a la insulina. El objetivo de estos cambios es mantener una concentración suficiente de insulina para compensar el estado de insulinoresistencia, no obstante, algunas mujeres son incapaces de adaptarse al incremento en la demanda metabólica de insulina y desarrollan diabetes gestacional. Junto a esto, otros procesos como la proliferación, hiperplasia, hipertrofia, neogénesis e hiperfunción, constituyen respuestas adaptativas de las células beta frente a los cambios metabólicos y por tanto cualquier alteración en estos sucesos podría eventualmente conducir al desarrollo de esta patología. La presente revisión pretende resaltar aquellos mecanismos fisiopatológicos, hormonales y genéticos que actualmente están más relacionados con la etiología de esta enfermedad.

DESCRIPTORES DeCS: Diabetes Gestacional, Embarazo.

ABSTRACT

THE ROLE OF BETA CELL TORN TO GESTATIONAL DIABETES MELLITUS. MINI-REVIEW.

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a cause of serious maternal and fetal complications. It is defined as any degree of glucose intolerance that begins or is first recognized during pregnancy. Its pathogenesis is based on the existence of an alteration in the compensatory capacity of the beta cell to increase insulin secretion as an adaptive response to the state of insulin resistance that usually occurs during pregnancy. It can lead to progressive development of glucose intolerance, hyperglycemia and hyperinsulinemia. These processes involve very different pathophysiological, genetic and molecular mechanisms. Several hormones, primarily those produced by the placenta and adipose tissue directly involved, modify their beta cell function and / or the characteristics of their mass, thereby altering normal patterns of hormonal secretion and tissue sensitivity to insulin. The purpose of these changes is to maintain a sufficient concentration of insulin to compensate for insulin resistance, however, some women are unable to adapt to the increased metabolic demand for insulin and develop GDM. Alongside this, other processes such as proliferation, hyperplasia, hypertrophy, neogenesis and hyperfunction are adaptive responses of beta cells to metabolic changes and therefore any alteration in these events could eventually lead to the development of GDM. This review aims to highlight those pathophysiological, hormonal and genetic mechanisms that are currently closely related to the etiology of this disease.

KEYWORDS: Gestational diabetes, pregnancy.

¹ Médico Residente del Departamento de Medicina Interna, Hospital José Carrasco Arteaga.

² Médico Rural, Ministerio de Salud Pública.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Ordóñez C.
Email: andrestarcio@hotmail.com

Rayoloma y Pacto Andino, Monay.
Departamento de Medicina Interna.
Código Postal 010203. Cuenca, Ecuador.

Teléfono: [593] 7 2861 500

Fecha de recepción: 04/12/2013
Fecha de aceptación: 09/02/2014

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Rev Med HJCA 2014; 6(1): 15-20.
doi:10.14410/2014.6.1.002.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG), entendida como el desarrollo de cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se inicia o se identifica por primera vez en el curso del embarazo, constituye por sí misma una causa de serias complicaciones materno fetales. De hecho, aquellas mujeres en quienes existen de antemano factores de riesgo, sean estos inherentes a la gestación, como la ganancia excesiva de peso vinculada a las dietas ricas en sodio y carbohidratos, o debidos a condiciones fisiopatológicas preexistentes como, la actividad física pobre, el sobrepeso, historia previa de DMG y/o recién nacidos macrosómicos, alteraciones analíticas en los niveles de lípidos plasmáticos y cifras elevadas de tensión arterial, entre otras, nos obliga a pensar en la importancia del diagnóstico oportuno, con miras hacia la prevención y la disminución de la incidencia de las complicaciones ^{1,2,3}.

Además del riesgo de preeclampsia y el alto porcentaje de cesáreas, entre un 40 y 60 % de las pacientes desarrollan a futuro diabetes mellitus (DM) tipo II en los 10 a 20 años posteriores ²⁻⁶ y no es menos importante la frecuencia con la que se observan situaciones adversas sobre el feto como la hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia, policitemia, malformaciones congénitas y macrosomía fetal, todas ellas de una u otra manera relacionadas con el desarrollo de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia a lo largo de la gestación ^{2,3}. Si bien es cierto que con el advenimiento de la insulina como primera línea de tratamiento se ha reducido de manera importante la mortalidad materna, no se ha reducido en igual medida la mortalidad perinatal, misma que continúa siendo hasta cinco veces más alta con una tendencia al aumento lineal en los índices de complicaciones fetales que es directamente proporcional a las cifras de glucosa en la madre ⁷.

Fisiopatológicamente la DMG se inicia por una alteración en la

capacidad de la célula beta para aumentar la secreción de insulina como respuesta adaptativa frente al estado de insulinoresistencia que normalmente ocurre en el embarazo, lo que deriva en el desarrollo progresivo de intolerancia a la glucosa e hiperglicemia, y el posterior apareamiento de hiperinsulinemia, procesos en los cuales están involucrados mecanismos fisiopatológicos, genéticos y moleculares muy diversos ^{2,8,9}.

Dependiendo de las características de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, se estima que alrededor del 3 al 7% de embarazos están complicados por diabetes mellitus, y que en el 90 % de estos casos el debut tiene lugar a partir del segundo trimestre de la gestación cuando progresivamente aumenta el grado de insulinoresistencia y fisiopatológicamente se asemeja a la DM tipo II ^{4,10}.

Resulta interesante el hecho de que se observa una más alta incidencia de DMG y DM tipo II en hijos de madres diabéticas en comparación con los hijos de padres diabéticos y aún más llamativo, que la prevalencia aumente al menos siete veces en hijos de madres que desarrollan diabetes durante el embarazo en comparación con quienes la desarrollan después de este ¹¹. La historia familiar y el origen étnico igualmente son factores de trascendencia, existiendo mayor asociación de esta patología con la raza negra. En cuanto a la edad aunque no existan consensos se asume que mientras mayor, más alto es el riesgo ¹².

La presente revisión tiene como objetivo explicar los fenómenos fisiopatológicos que a lo largo del embarazo pueden alterar la función normal de la célula beta desencadenando así intolerancia a la glucosa y consecuentemente DMG.

FISIOLOGÍA DE LA CELULA BETA Y SECRECIÓN DE INSULINA

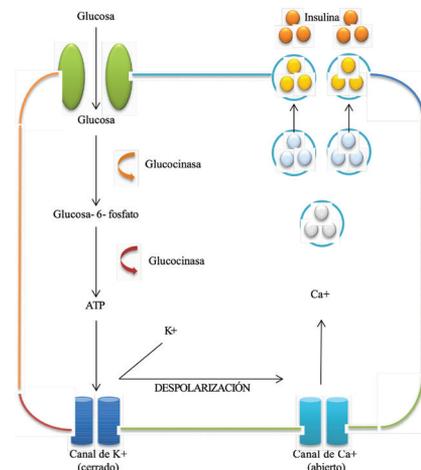
En el páncreas, las células beta constituyen alrededor del 65% del tejido endócrino de los islotes de Langerhans ^{4,13,14}. Producen y secretan la insulina necesaria para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Estando rodeadas de transportadores (GLUT-2), introducen en ella glucosa proporcionalmente a su concentración en sangre, para luego gracias a una glucocinasa transformarla en glucosa 6-fosfato que al oxidarse genera en última instancia ATP. El ATP inhibe los canales de potasio sensibles a este ión, despolarizando la membrana y abriendo canales de calcio regulados por voltaje que estimulan el movimiento de vesículas secretoras de insulina hacia la membrana plasmática para su liberación mediante exocitosis ¹³.

La secreción bifásica de la insulina hace que en primera instancia se libere cierta cantidad en respuesta a los niveles de glucosa, manteniéndose durante pocos minutos. Luego se instaura la segunda fase en la cual se libera la mayor cantidad de insulina. La alteración en esta segunda etapa al parecer es la responsable de la patogénesis en aquellos tipos de diabetes en los cuales el denominador común es la presencia de insulinoresistencia ^{14,15}.

Conforme aumentan las concentraciones plasmáticas de glucosa la célula beta libera en respuesta gran cantidad de insulina y la conduce hacia diferentes tejidos para su utilización. Células como las musculares son poco permeables a la glucosa salvo cuando existe una concentración de insulina suficientemente elevada como para que su membrana se permeabilice, como ocurre tras la ingesta de alimentos y durante el ejercicio físico intenso. La insulina

transforma la glucosa que no puede almacenarse, en ácidos grasos que se depositan en el tejido adiposo. Además inhibe la lipólisis e incrementa la disponibilidad de aminoácidos para la síntesis de proteínas evitando su degradación intracelular. El sobrante de insulina al culminar este proceso es degradado por la enzima insulinasa ¹³.

FIGURA 1. Célula beta. Secreción de insulina.



LA INSULINORESISTENCIA EN EL EMBARAZO PERMITE MANTENER EL APORTE ADECUADO DE GLUCOSA PARA EL FETO

La insulinoresistencia es un estado metabólico en el cual el músculo y el tejido adiposo son incapaces de utilizar en forma adecuada la glucosa o de responder eficazmente al efecto biológico de la insulina. Tiene lugar con la finalidad de mantener una reserva adecuada de glucosa para el feto mediante la disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Así, en el embarazo se reduce en más del 40% el transporte de glucosa mediado por insulina en estos tejidos lo que concomitantemente

incrementa hasta el doble las necesidades de insulina y a la vez aumenta notablemente su secreción. Este fenómeno mantiene los niveles de glucosa dentro de los valores normales ^{2,7,9}.

En lo que concierne al tema se han realizado estudios que correlacionan el mayor grado de insulinoresistencia medido por el índice de HOMA (Homeostasis model assessment) al momento del diagnóstico de la DMG, con la mayor severidad de la enfermedad determinada por su inicio más temprano en la gestación y por la

mayor cantidad de insulina necesaria para el control de la glicemia. Estos hallazgos sugieren que las pacientes con DMG que tienen un grado elevado de insulinoresistencia y habitualmente requieren más altas dosis de insulina, pueden tener mayor disfunción de sus células beta¹⁶.

Al inicio del embarazo la conservación de la sensibilidad a la insulina en el organismo de la madre se logra gracias al incremento en las concentraciones plasmáticas circulantes de progesterona y estrógenos las cuales promueven la hiperplasia de las células beta y así aumentan la secreción de insulina. En esta primera fase, puramente anabólica, existe un acrecimiento de la grasa materna que eleva el depósito de energía en el tejido adiposo mediante cambios en su distribución y volumen. Estos cambios en los adipocitos más adelante resultan fundamentales como mecanismo de reserva para el mantenimiento del aporte de nutrientes hacia la madre y preferentemente hacia el feto^{1,7}.

Por este motivo se considera al embarazo como un estado diabético por excelencia, el cual se caracteriza por una progresiva elevación de la resistencia a la insulina sobre todo a partir de las veinte semanas de gestación. Mientras las células maternas empiezan a utilizar como fuente principal de energía aquella almacenada previamente en el tejido graso se direcciona la glucosa disponible hacia el feto en desarrollo. Al ser la concentración de glucosa materna en porcentaje mayor que la fetal, su transporte a través de la placenta se realiza por simple difusión. Esta constituye la fase catabólica del embarazo que se caracteriza por aumento de la lipólisis, de la concentración de ácidos grasos libres, hiperglicemia e hiperinsulinemia^{1,7}.

Tardíamente además disminuye la habilidad del organismo para producir glucosa a partir de gluconeogénesis, glucogenolisis y lipólisis debido a que la hiperglicemia disminuye la inducción de glucagón, norepinefrina y cortisol^{1,2,7}.

Todos estos cambios que se suceden en la búsqueda de la supervivencia fetal están influenciados por los efectos de hormonas, principalmente por aquellas producidas en la placenta

y el tejido adiposo. Así por ejemplo, tanto la prolactina (PRL) como la lactógeno placentaria humana (hHPL), hormonas liberadas tempranamente en la gestación, si bien disminuyen la sensibilidad a la insulina, paralelamente contrarrestan esta situación estimulando la expansión de las poblaciones de células beta. Por su parte, el aumento progresivo de los niveles circulantes de cortisol libre, estrógenos y progesterona desencadena una serie de eventos similares. De hecho, luego del alumbramiento cuando desaparecen estos cambios metabólicos la normalización de los patrones de secreción y acción de la insulina junto con la rectificación de los niveles de glucosa en sangre, demuestran la influencia de los mecanismos hormonales en el desarrollo y la progresión de la DMG^{1,12,17}.

Las alteraciones que producen disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos pueden englobarse dentro de un espectro de defectos localizados tanto antes de su receptor, como a nivel del receptor mismo, o aun a nivel post-receptor. El receptor de insulina perteneciente a la familia de receptores vinculados al IGF-1 (insulin like growth factor-1) está conformado por dos subunidades alfa extracelulares y dos subunidades beta transmembrana¹⁵. La unión de la insulina con las subunidades alfa provoca la fosforilación de las subunidades beta que activan una tirosina cinasa que actúa sobre los SRI (sustratos del receptor de insulina) 1 y 2 localizados a nivel de las células hepáticas y musculares. Este proceso inicia una cadena de fosforilaciones, a través de PI3-Kinasa (PI3-K), que activan la vía del fosfatidilinositol-3-fosfato permitiendo la translocación de transportadores de glucosa (GLUT-4) hasta la membrana celular o cambios en su patrón de expresión genética^{13,15,18}.

La insulinoresistencia en la DMG siendo multifactorial podría deberse entonces tanto a la disminución de la habilidad de la insulina para fosforilar a su receptor, así como a la falta de expresión de los SRI que provoca defectos en la translocación de los transportadores de glucosa¹⁹, es decir, desarrollo de un defecto a nivel post-receptor que termina en incapacidad para propiciar la movilización de GLUT-4 desde el interior hacia la superficie celular^{1,7,12}.

EN EL EMBARAZO OTRAS HORMONAS MODIFICAN LA SECRECIÓN Y LA ACCIÓN DE LA INSULINA

“La glucosa es ciertamente la musa en cuya presencia, se inspira la célula beta para secretar insulina”. Sin embargo, el paradigma de que la concentración de glucosa controla por completo la secreción de esta hormona, no es del todo cierto.

De la misma forma en que pueden inducir su producción aminoácidos y lípidos, otras hormonas como la progesterona y el estradiol, la estimulan directamente o potencian su estímulo secretor, por citar ejemplos^{13,15,20}. Es así que durante el embarazo, fuera de las modificaciones fisiológicas bien conocidas, surgen además cambios en la concentración de hormonas, que alteran la homeostasis de la glucosa.

LA UNIDAD FETOPLACENTARIA

Madre y feto interactúan en la síntesis de hormonas esteroideas durante la gestación. La interacción inicia cuando la progesterona en aumento pasa en cierta medida a la circulación fetal para contribuir a la síntesis de cortisol en las glándulas adrenales fetales y permitir que éste entre de regreso en la circulación materna. El cortisol en la madre se une a proteínas fijadoras, haciendo que una parte del mismo permanezca ligada y otra libre en el plasma. El incremento en la producción de estas proteínas fijadoras a nivel hepático es estimulado por el aumento de estrógenos circulantes, lo que conlleva a una mayor disponibilidad para la unión con el cortisol, y así disminuye la fracción libre de este esteroide en sangre. Este mecanismo permite que aun habiendo niveles elevados de cortisol en el embarazo, no se manifiesten síntomas debidos a su exceso. Pero cuando el cortisol sobrepasa la capacidad de unión a las proteínas fijadoras, promueve el desarrollo de intolerancia a la glucosa e insulinoresistencia^{1,12}.

Otro evento adverso del exceso de esteroideos es que también inhiben el efecto estimulador de la proliferación celular que ejercen las hormonas lactogénicas (hLPH y PRL) sobre las células beta. Como estas hormonas participan en la normalización de su

masa al finalizar la gestación a través del mecanismo de muerte celular programada, su inhibición por aumento de esteroideos se relaciona con el desarrollo de disfunción celular⁶. Cabe tomar en cuenta también que al inicio de la gestación la progesterona y los estrógenos mejoran la secreción de insulina, mientras que en etapas posteriores se asocian con el desarrollo de insulinoresistencia^{1,12,21}.

HORMONA LACTÓGENOPLACENTARIA HUMANA (HPLH)

Producida por el sincitiotrofoblasto a partir de la sexta semana de gestación, se trata de una hormona similar a la hormona del crecimiento. Estimula la secreción de insulina en la célula beta al mismo tiempo que bloquea su acción a nivel periférico para así mantener un aporte constante de glucosa fetal. Aumenta hasta diez veces a partir de la segunda mitad del embarazo incrementando la lipólisis y con ello los niveles circulantes de ácidos grasos libres que serán utilizados como sustrato energético alternativo por la madre mientras la glucosa y aminoácidos se destinan hacia el feto. Por esto disminuye la sensibilidad tisular a la insulina^{1,7}. Se sabe también que esta hormona induce la proliferación y mejora la función de la célula beta¹².

HORMONA DE CRECIMIENTO PLACENTARIA HUMANA (HPGH)

Difiere estructuralmente de la hormona de crecimiento hipofisiaria en muy pocos aminoácidos y por ello es capaz de reemplazarla a partir de la semana veinte en la circulación materna en donde predomina^{1,7}. Incrementa la insulinoresistencia del embarazo aumentando la expresión de P85 α y bloqueando la actividad de la PI3 K en el músculo esquelético¹.

Normalmente luego de la unión de la insulina a su receptor, la fosforilación de los SRI permite la activación de PI3-K. Existen tres isoformas de PI3-K (1A, 2A, 2 y 3), de las cuales 1A es la responsable de los efectos de la insulina. Para la activación de la PI3-K, sus subunidades deben formar un heterodímero y fijarse al SRI fosforilado. Esta fijación, con la ayuda de un sustrato fosfolípido

proveniente de la membrana celular da lugar a la activación de PI3-K y produce fosfatidilinositol-3-fosfato que genera una señal que facilita la translocación de GLUT-4. Se ha demostrado que la expresión de P85 α , una de las subunidades regulatorias (inhibitorias) de PI3-K, aumenta en ratones transgénicos que sobreexpresan la hPGH. El aumento de P85 α actuaría como un inhibidor competitivo que impide la fijación de PI3-K al IRS. Estos datos apoyan el efecto de la hPGH en el desarrollo de insulinoresistencia en el embarazo^{7,15}. Sin embargo existe controversia puesto que otros estudios han demostrado un aparente efecto antidiabético de esta hormona¹.

TEJIDO ADIPOSO Y DMG

Normalmente el tejido adiposo en las mujeres embarazadas se caracteriza por una disminución relativa de los receptores GLUT-4⁷. Esto se debe a que el exceso de triglicéridos a nivel tisular interfiere con la activación de PI3-K mediada por insulina y en consecuencia con la translocación de los transportadores de glucosa¹.

Varias hormonas producidas por el tejido adiposo se han relacionado con la fisiopatología de la DMG. En primer lugar la adiponectina, una adipocina producida por los adipocitos, posee un efecto sensibilizante sobre los tejidos frente a la acción de la insulina, ya sea a través de la activación de una AMP quinasa y/o de la estimulación de la expresión de los activadores del receptor de la proliferación de peroxisomas (PPAR γ). En consecuencia la disminución de los niveles de adiponectina así como de la expresión de los PPAR γ , se asocia al desarrollo de intolerancia a la glucosa en el embarazo^{1,7,12,19}.

Estudios realizados en mujeres hispanas sugieren también una relación significativa entre la ganancia de peso y el desarrollo de incapacidad compensatoria por parte de las células beta debida a la alteración en los niveles de adipocinas, sobre todo de adiponectina y el aumento de citoquinas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)^{5,22}.

El papel del TNF- α como un predictor del desarrollo de DMG vinculado al desarrollo de insulinoresistencia en pacientes obesos llega a alcanzar protagonismo desde que se evidencia que sus niveles aumentan en el músculo liso de mujeres durante las últimas semanas de gestación y disminuyen luego del parto. Por esto se lo involucra en la patogénesis de la DMG^{1,7,19}.

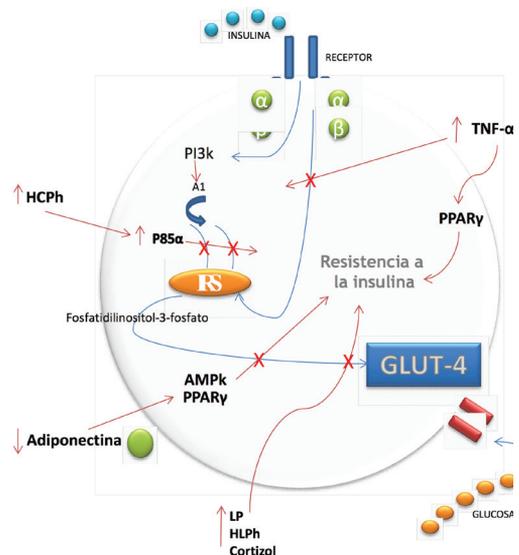
In vitro, se ha demostrado que el TNF- α interfiere en el proceso de engranaje del receptor de insulina con los SRI, y además contraregula la acción de los PPAR γ disminuyendo la expresión genética de adiponectina^{1,7,19}.

Adicionalmente se ha documentado que los niveles bajos de adiponectina en el embarazo son un predictor de insulinoresistencia

y disfunción de la célula beta luego del parto. El riesgo se estima al observar que la disminución en sus niveles circulantes medidos durante el curso de la gestación se correlaciona con alteraciones en la prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada tres meses después del parto. De esta manera la hipoadiponectinemia podría constituirse a la vez un indicador del riesgo de desarrollo de DM tipo II al igual que lo hacen las pruebas de tolerancia oral a la glucosa medidas durante y después del embarazo y que reflejan el grado de disfunción de la célula beta prediciendo a futuro el riesgo de diabetes^{22,23}.

Por otro lado, la leptina, una hormona sintetizada en el tejido adiposo que adicionalmente se produce en la placenta, se incrementa desde etapas muy tempranas en el embarazo. Permanece elevada a lo largo de éste y disminuye luego del parto. A esta hormona se la vincula con el desarrollo de insulinoresistencia pues sus concentraciones luego del parto son más elevadas en madres con DMG¹. Se ha observado también que ratones deficientes de leptina presentan alteraciones en los micro RNA (miR-375) que los hacen incapaces de compensar la insulinoresistencia durante la gestación mediante cambios en la síntesis de ADN y consecuentemente desarrollan un fenotipo francamente diabético²⁰.

FIGURA 2. Mecanismos hormonales que intervienen en la insulinoresistencia



EL ROL DE LA CÉLULA BETA

LA ADAPTACIÓN DE LA CÉLULA BETA AL ESTADO DIABETÓGENO EN EL EMBARAZO

Los cambios en la masa de la célula beta que se producen en el intento de compensar el aumento en la demanda de insulina se logran mediante replicación, hiperplasia, hipertrofia y neoformación en equilibrio con la muerte celular programada^{6,10}. Múltiples estudios han demostrado la plasticidad de las células beta para adaptarse en respuesta a distintos estados como el embarazo y la obesidad. Normalmente en estas situaciones los cambios de la célula beta incluyen un aumento en la síntesis y secreción de insulina glucosa-dependiente, y mayores niveles de glucoquinasa y transportadores GLUT⁶. Como ejemplo, tanto *in vivo* como *in vitro* se ha demostrado que la hormona lactógeno placentaria y la prolactina favorecen la proliferación de la célula beta, la secreción de insulina y la disminución del umbral de glucosa necesaria para estimular su síntesis⁶. Esto se demuestra en experimentos con ratones en periodo de gestación carentes de los receptores de prolactina, que son los receptores que median la acción de estas dos hormonas y que en su ausencia permiten la instauración de diabetes gestacional²⁰.

FACTORES QUE RÉGULAN LA PROGRAMACIÓN DE LA MASA DE LA CÉLULA BETA

A lo largo de la vida intrauterina, la célula beta está constantemente sometida a la influencia de factores genéticos, hereditarios,

maternos y ambientales, que modifican su función normal desde el momento mismo del nacimiento, y que a futuro determinan el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la acción de la insulina¹⁹.

Últimamente surge evidencia de que la prevalencia de intolerancia a la glucosa, DM tipo II y DMG, aumenta en hijos de madres que presentaron diabetes durante el embarazo, en comparación con las que la desarrollaron en otro momento^{10,24}. De igual manera existe relación entre la nutrición materna, el peso al nacer y el desarrollo a futuro de diabetes. Es así que, en la edad adulta, aquellos pacientes nacidos con bajo peso, muestran con más frecuencia insulinoresistencia e índices de masa corporal elevados en relación al resto de la población²⁴.

Las condiciones de desnutrición generan situaciones de estrés metabólico que impiden la diferenciación normal de distintas líneas celulares, entre ellas las de las células beta pancreáticas. De hecho, dietas hipocalóricas e hipoprotéicas, ambas, alteran su proceso de desarrollo normal, aunque por mecanismos diferentes. La dietas hipocalóricas afectan precozmente la neogénesis y diferenciación celular por un aumento de los niveles de glucocorticoides. En contraste, las hipoprotéicas llevan a deficiencias en la masa y la proliferación celular por compromiso de la vascularización aunque en etapas más tardías. En modelos experimentales las

dietas hipoprotéicas por ejemplo, disminuyen la disponibilidad de aminoácidos esenciales necesarios para la síntesis de insulina, a más de incrementar los niveles de glucosa materna, inclusive desde el cuarto día de la gestación ²⁴.

Entonces, en la génesis de la DMG los defectos en la acción de la insulina parecen no ser los únicos protagonistas. Más allá, se plantea la hipótesis de que estas alteraciones generalmente van precedidas por un defecto en su secreción, y que por lo tanto la disfunción de la célula beta es en realidad el fenómeno patológico que permite la progresión de la enfermedad. De esta forma se comprende por qué, aunque muchos pacientes desarrollen insulinoresistencia no necesariamente todos llegan a ser diabéticos e igual principio se aplicaría al entendimiento de la fisiopatología de la DMG ^{24,25}.

DEFECTOS GENÉTICOS DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE INSULINA Ó FALLO EN LOS MECANISMOS COMPENSATORIOS, ¿QUÉ ES LO QUE DESENCADENA LA DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA?

Si bien, la hiperplasia de la célula beta y la expansión de los islotes pancreáticos son el mecanismo dinámico esencial que permite la adaptación a las demandas fisiológicas del embarazo, particularmente frente al estado de insulinoresistencia ⁶, las bases moleculares de estos cambios estructurales no se han esclarecido aún. Por un lado se consideran las alteraciones que provocan déficit en la producción de insulina secundaria a la disfunción de la célula beta, "mutada" bajo influencia de un trastorno genético previo y por otra parte, se tratan de aclarar los fenómenos responsables de la hiperplasia compensatoria, y si es que los defectos en estos procesos de adaptación llevan o no a la disminución de la secreción de insulina y a la diabetes gestacional.

MECANISMOS HORMONALES

Existe información que apoya el rol que desempeña la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) en la homeostasis de la glucosa en el embarazo al actuar a través de la vía lactógeno placentaria en la proliferación de la célula beta. Su síntesis y la expresión de sus receptores se incrementan bruscamente en el embarazo, sobre todo a nivel de los islotes pancreáticos. La inhibición de la síntesis de serotonina o el bloqueo de sus receptores a nivel de los islotes genera intolerancia a la glucosa y disminución en los niveles de insulina en ratones gestantes pero no afecta la sensibilidad tisular a esta última. Las restricciones dietéticas del aminoácido triptófano, producen severa intolerancia a la glucosa en roedores. Al ser este un aminoácido esencial que participa en la síntesis de serotonina, su déficit provoca una marcada disminución de ésta hormona ^{6,17}.

Las células beta comparten con las neuronas serotoninérgicas un programa común de expresión genética, almacenamiento y secreción de serotonina, no obstante, durante el embarazo, Tph1 y Tph2, genes que codifican enzimas (triptófano hidroxilasa) para la síntesis de este neurotransmisor se expresan altamente en comparación con otros órganos como el corazón y el cerebro, y permanecen sobre expresados hasta el final de la lactancia luego de lo cual vuelven a los niveles previos ¹⁷. Por otro lado, se han demostrado aumentos en la producción de 5-HT en los islotes luego del tratamiento con hormonas lactogénicas, *in vitro* ¹⁷ y que la PRL incrementa la expresión de Tph1. Así utilizando la vía lactógeno placentaria, la PRL mejora la capacidad de proliferación de las células beta ⁶.

Conjuntamente, se han analizado las variaciones en la expresión de los receptores de serotonina en los islotes pancreáticos. Estos pertenecen a un grupo de GPCRs (G protein coupled receptors), que aumentan su expresión durante el embarazo. El receptor Htr2b aumenta en el curso de la gestación y se normaliza previo al parto, mientras que Htr1b lo hace al final del embarazo y en la etapa postparto. Curiosamente el incremento en la masa de la célula beta coincide con el periodo de expresión de Htr2b, mientras que, el cese de este proceso de proliferación coincide con el momento en que empieza a expresarse Htr1b ¹⁷.

MECANISMOS INTRACELULARES

Las mutaciones en Men1, un gen ligado al desarrollo de tumores neuroendocrinos incluidos tumores de células beta en ratones y humanos, están asociadas al desarrollo de DMG. Se propone que los

En otro contexto, desde que el agotamiento de la célula beta se ha caracterizado de mejor manera como un trastorno debido tanto al efecto glucotóxico y lipotóxico generados por la hiperglicemia y la obesidad respectivamente, así como debido a la sobrecarga metabólica y el estrés oxidativo, resulta fácil comprender como la DMG puede aparecer con mayor facilidad en personas predispuestas genéticamente a tener DM tipo II y que presentan estas características metabólicas ^{4,9}. En estos casos el efecto glucotóxico de la hiperglicemia también se considera un desencadenante de la apoptosis en la célula beta por lo que los pacientes diabéticos que manejan mayores niveles de glucosa en sangre generalmente asociados a falta de control ya sea en la dieta o en el cumplimiento del tratamiento tendrán un mayor grado de disfunción de sus células beta. ⁶

cambios en sus patrones de expresión pueden alterar la proliferación de las células beta y la expansión de los islotes pancreáticos. La expresión transgénica de la proteína codificada por este gen, "menina", caracterizada anteriormente como un supresor tumoral, podría evitar la expansión de los islotes y generar hiperglicemia e intolerancia a la glucosa ^{10,21,26}.

La proliferación de las células beta se asocia a la presencia de bajas concentraciones de menina a nivel de los islotes pancreáticos ⁶. Sin embargo la sobre expresión inducida mediante fármacos en roedores gestantes produce intolerancia a la glucosa lo que hace suponer que los niveles elevados de menina pueden comprometer la capacidad de expansión de los islotes y generar DMG ^{6,21,26}. Esto podría explicar cómo mujeres sin un defecto metabólico previo, son incapaces de producir la cantidad de insulina necesaria para su embarazo. Por otro lado, las bases moleculares del efecto mitogénico que ejercen prolactina y hormona lactógeno placentaria sobre la célula beta son todavía inciertas ²¹, no obstante, se piensa que el efecto se debe a una supresión de la expresión de menina en presencia de estas hormonas ^{6,21}. Entonces la falta de crecimiento de los islotes durante el embarazo obedecería al daño en sus capacidades para responder a las señales de crecimiento enviadas por estas hormonas.

FoxM1, un factor de transcripción que se expresa ampliamente en las células en proceso de proliferación es un importante regulador de los cambios de la masa de la célula beta y un regenerador de las mismas luego del parto. Activa genes para la síntesis de ADN y además inhibe la expresión de menina ^{6,10}.

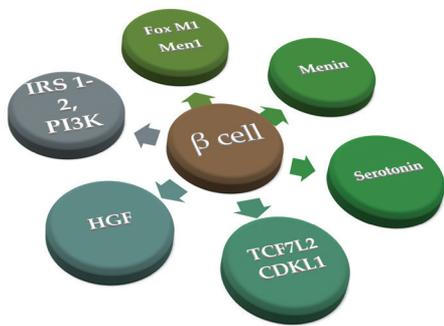
Se predice que la disminución en la actividad de este factor resulta en una incapacidad de la célula beta para expandir su masa en situaciones en que aumenta la demanda metabólica de insulina y que más allá, podría ser requerido para la replicación de la célula beta inducida por efecto hormonal durante el embarazo ¹⁰. En ratones deficientes de FoxM1 se observó una disminución de la masa de las células beta y su capacidad de proliferación, además de alteraciones en las dimensiones de los islotes pancreáticos en comparación con los controles. Además se evidenció una alteración en la replicación celular que lleva a la aparición de DMG. FoxM1 también participa en la regeneración celular una vez culminada la gestación por el mecanismo de neoformación y al parecer interviene como mediador en los efectos de la hLPH sobre la célula beta ^{6,10}.

Existen factores de crecimiento que ejercen un efecto mitogénico sobre la célula beta y que podrían ser indispensables para su capacidad de adaptación ²⁷. Entre ellos consta el factor de crecimiento del hepatocito (HGF), producido en las células mesenquimales, mismo que cumple diversas funciones de morfogénesis y crecimiento celular. Tanto *in vivo* como *in vitro* este factor ha mostrado su efecto regulador en la supervivencia y en la capacidad de mitosis de la célula beta. Esto lo hace mediante la unión a su receptor c-Met que en la célula beta activa la PI3-K ⁶. ²⁷. En ratones la supresión de c-Met provoca falta de replicación de la célula beta y apoptosis celular además de disminución en la expansión de su masa ²⁷. Como este, otro factor de crecimiento involucrado es el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) que interviene en la proliferación y la capacidad de replicación de las células beta durante la vida intrauterina ²⁸.

Últimamente se investiga la influencia varios genes, entre ellos TCF7L2 (transcription factor 7 like-2), un gen asociado al desarrollo de DM tipo II. En un estudio realizado en Suiza publicado en el año 2012, se reunió a un grupo de 805 mujeres con diabetes gestacional y un grupo de control de 1185 embarazadas sanas para estudiar en ellas la presencia del gen. Se llegó a la conclusión de que TCF7L2 predispone al desarrollo de DMG tras observar que las pacientes afectadas tenían mayor prevalencia de este gen al analizar las características de su ADN en comparación con las pacientes sanas. Además, aquellas mujeres positivas para el gen también presentaron con mayor prevalencia auto anticuerpos anti islotes de Langerhans ²⁹.

Pero quizá los disturbios genéticos que interfieren en la producción normal de insulina por parte de la célula beta también podrían encontrarse a nivel de CDKAL1, un gen que participa en la transcripción de ARN para la síntesis de insulina. Su mutación produce alteraciones en la expresión de los receptores GLUT-2 ¹¹. Curiosamente CDKAL1 y otros genes como HHEX-IDE, asociados a falla de la célula beta, también se relacionan con la presencia de bajo peso al nacer, lo que tiene consistencia con el vínculo existente entre este estado al momento del nacimiento y el riesgo de apareamiento de diabetes en la edad adulta ^{11,24}.

FIGURA 3. Mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de DMG



CAMBIOS EN LA MASA DE LAS CÉLULAS BETA DURANTE EL EMBARAZO EN HUMANOS

La masa de las células beta está determinada por el producto del número de células y el tamaño de dichas células. Hasta hace algún tiempo se pensaba que la masa de estas células era estática, pero ahora se sabe que incluso las células beta adultas pueden responder dinámicamente al aumento de la demanda sistémica de insulina definida como carga metabólica, incrementando dramáticamente su masa funcional. Este hecho se está demostrando en ratones de experimentación, y es probable que también ocurra en los humanos en estados en los que aumenta la resistencia a la insulina como son la obesidad y el embarazo. Por tal motivo, surge el interés de determinar si las mismas señales que dirigen estos cambios adaptativos en los animales, también son responsables de iguales

cambios en las pacientes con DMG, no obstante, a pesar de todo lo antes dicho, los estudios en páncreas humanos no han arrojado respuestas lo suficientemente concluyentes si los comparamos con los resultados de los estudios en roedores, e incluso parecería que ciertos hallazgos aún resultan en cierta medida contradictorios ³⁰.

Ya hace algún tiempo Van Assch ²⁵ et al. demostró que el páncreas humano es capaz de expandir su tejido endocrino al evidenciar un aumento del área fraccional de las células beta en muestras obtenidas del páncreas de 5 mujeres que murieron durante el tercer trimestre del embarazo o durante el parto, en comparación con un grupo control ^{6,9,25}.

Recientemente, se estudió el tejido pancreático de autopsias de mujeres que murieron durante su embarazo, luego del parto, y mujeres que poco antes o al momento de su muerte no estaban embarazadas (controles), ninguna con antecedentes de patología pancreática o diabetes. Se evaluaron características microscópicas en las muestras para determinar si es que durante el embarazo los cambios en las células beta se producen por aumento en el tamaño o en el número, y de existir estos cambios, determinar en qué medida se suscitan, además de discernir si los incrementos en el número de células se dan gracias a la replicación de las mismas como es típico en los roedores, o se producen por neoformación. Los resultados fueron un aumento del área exócrina del páncreas en comparación con los controles pero no cambios en la replicación celular ni la apoptosis lo que no puede atribuirse solo al hecho de que se estudiaron muestras de autopsia, sino que al igual que en roedores la proliferación celular podría darse en un corto periodo de tiempo difícilmente captable como para estudiarlo *in vivo*. Este aumento ocurrió en etapas tempranas del embarazo, sin embargo los mayores niveles de insulinoresistencia ocurren en el último trimestre; ello implica que el aumento de la masa celular en determinadas circunstancias ocurre independientemente del estado de insulinoresistencia, lo que apoya la hipótesis de que existe neoformación. Lo que sí se sabe con certeza es que el incremento del número y de la masa de las células betas en el embarazo en los humanos no es tan acentuado como en los roedores; pero de todos modos se observa que existe un incremento de células beta en nuevos islotes pequeños probablemente formados a partir de precursores, mas no por un mecanismo de replicación ⁹.

SISTEMAS ANTIPLAGIO VERIFICADOS POR EL EDITOR:

Este documento fue verificado con programas anti plagio con 99% de originalidad.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ordóñez A., Medina A. El Rol de la Célula Beta en Torno a la Diabetes Mellitus Gestacional. Mini-Review. Rev Med HJCA 2014; 6(1): 15-20. doi:10.14410/2014.6.1.002.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Noaemi M, Faris M. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future, Gestational Diabetes. In: Miroslav Radenkovic "Endocrinology and Metabolism" InTech (Ed), 2011. ISBN: 978-953-307-581-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/gestational-diabetes-pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>
- Rice G, Illanes S, Mitchell M. Gestational Diabetes Mellitus: A Positive Predictor of Type 2 Diabetes?. Int J Endocrinol. 2012; 2012:21653.
- Patel S, Reddy D, Griffing G. Gestational Diabetes Testing Protocol. Medscape [Internet]. Texas: [actualizado 18 Sep 2012; citado 4 feb 2014]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2049380-overview>
- Scucces M. Diabetes y embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez 2011; 71(1):3-12.
- Xiang A, Kawakubo M, Trigo E, Kjos S, Buchanan T. Declining beta cell compensation for insulin resistance in hispanic women with recent gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2012; 33:396-40.
- Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez S, Garcia A. Mechanisms in the adaptation of maternal beta-cells during pregnancy. Department of Medicine, Division of Endocrinology & Metabolism, University of Pittsburgh. Diabetes Manag (Lond). 2011; 1(2): 239-248.
- García C. Diabetes mellitus gestacional. Med Int Mex 2008;24(2):148-56.
- Weir G, Laybutt D, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. b-Cell adaptation and the compensation during the progression of diabetes. Diabetes 2001; 50
- Butler A, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza R, Corradin A, Cobelli C, Ciabetologia P. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. Diabetologia 2010;53(10):2167-217.
- Zhang H, Zhang J, Pope C, Crawford L, Vasavada R, Jagasia S, Gannon M. Gestational Diabetes Mellitus Resulting From Impaired Cell Compensation in the absence of Fox M1. Diabetes 2010; 59:
- Kaufman R. Beta-Cell Failure, Stress, and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2011; 365(20):1931-1933.
- Faris M, Al-Noaemi M, Ahmed S. Insulin Resistance in the Third Trimester of Pregnancy Suffering from Gestational Diabetes Mellitus or Impaired Glucose Tolerance. Gestational Diabetes. In: Radenkovic M(Ed.), ISBN: 978-953-307-581-5, InTech, 2011. Available from: <http://www.intechopen.com>
- Guyton AC, Hall JE. Ch. 78: Insulin, Glucagon, and Diabetes. In: Textbook of Medical Physiology (11th edition). Guyton & Hall. 2006: 969-970.
- Faramarz I. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med.2012; 366:14.
- Rivera R, Santiago C, Mitelman G, Bahamondes F, Larrain A. Hiperinsulinismo fisiopatología y manifestaciones clínicas en obstetricia y ginecología. Revista chilena de obstetricia y ginecología 2003; 68(1):58-64.
- Sokup A, Ruzkowska-Ciastek B, Góralczyk K, Walentowicz M, Szymanski M, Rosc D. Insulin resistance as a estimated by the homeostatic method at diagnosis of gestational diabetes: estimation of disease severity and therapeutic needs in a population-based study. BMC Endocr Disord. 2013 Jul 21;13(1):21.
- Kim H, Toyofuku Y, Lynn F, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin Regulates Pancreatic -Cell Mass during Pregnancy. Nature Medicine 2010;16:804-808.
- Rivera H. Mecanismos bioquímicos de monosacáridos y sus interacciones con el complejo endocrino, concentración del sustrato y regulación enzimática relacionados con la diabetes mellitus tipo II. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C. Diciembre 2008.
- Barbour L, McCurdy C, Hernandez T, Kirwan J, Catalano P, Friedman J. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. Diabetes Care 2007; 30, Suppl 2:S112-9.
- Jacovetti A, Abderrahmani A, Parnaud G, Jonas JC, Peyot ML, Cornu M, Laybutt R, Meugnier E, Rome S, Thorens B, Prentki M, Bosco D, Regazzi R. MicroRNAs contribute to compensatory beta cell expansion during pregnancy and obesity. J Clin Invest 2012;122(10):3541-51.
- Karnik S, Chen H, McLean G, He J, Gu X, Zhang A, Fontaine M, Yen M, Kim S. Menin controls growth of pancreatic b-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. Science 2007; 318: 806-809.
- Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zimman B. Low adiponectin concentration in pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta-cell dysfunction, and fasting glycaemia. Diabetologia 2010;53(2):268-276.
- Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zimman B. B-cell function declines within the first year postpartum in women with recent glucose intolerance in pregnancy. Diabetes Care 2010; 33(8):1798-804.
- Chavey A, Movassat J, Portha B. Impact and Mechanisms of Pancreatic BetaCell Mass Programming by Maternal Diabetes - Insight from Animal Model Studies. Gestational Diabetes, Prof. Miroslav Radenkovic (Ed), 2011. ISBN: 978-953-307-581-5, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com>
- Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1978; 85:818-820.
- Toobaad L, Vera A, Katta W, Lopez R, Medina W, Gonzalez D. Mutación del gen de la menina desde el hiperparatiroidismo familiar aislado a la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Rev Colomb Cir. 2011;26:118-130.
- Demirci C, Ernest S, Alvarez-Perez J, Rosa T, Valle S, Shridhar V, et al. Loss of HGF/c-Met Signaling in Pancreatic b-cells leads to incomplete maternal b-cell adaptation and gestational diabetes mellitus. Diabetes 2012; 61(5):1143-52.
- Gunasekaran U, Huddgens C, Wright B, Maulis and Maureen Gannon. Differential regulation of embryonic and adult beta cell replication. Cell cycle 2012; 11(13):2431-2442.
- Papadopoulos A, Lynch K, Shaat N, Hakansson R, Ivarsson S, Berntorp K, Agardh C, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA-DQB1*0602 genotypes and islet cell autoantibodies. Diabet Med 2011;28(9):1018-1027.
- Rieck S, Kaestner H. Expansion of b-cell mass in response to pregnancy. Trends Endocrinol Metab 2010; 21(3):151-158.