



Highlights

Cuando el metabolismo de las células beta es bajo, los canales KATP se abren y no se secreta insulina, pero cuando el metabolismo de las células beta es alto, los canales KATP se cierran, despolarizando la membrana celular para permitir la secreción de insulina.

Las mutaciones en los genes del canal KATP causan alrededor del 50% de la diabetes neonatal. La mutación de E23K reduce la sensibilidad al ATP y aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 2.

La hiperglucemia crónica altera la función de las células beta. Las células beta pierden su contenido de insulina y cambian su metabolismo.

La hiperglucemia crónica da como resultado una pérdida dramática de la secreción de insulina, pero no una pérdida de células beta. En lugar de aumentar la actividad de la glucoquinasa, deberíamos reducirla.

Aschcroft exploró durante décadas los mecanismos de secreción de insulina. Comenzó con un interés inicial en la actividad eléctrica a nivel celular y descubrió que la glucosa cierra canales de potasio específicos. Cuando el metabolismo de las células beta es bajo, los canales KATP se abren y no se secreta insulina, pero cuando el metabolismo de las células beta es alto, los canales KATP se cierran, despolarizando la membrana celular para permitir la secreción de insulina. Los mecanismos que alteran el canal KATP desregulan la secreción de insulina, lo que resulta en diabetes. Eso es lo que sucede en algunas formas de diabetes neonatal, explicó la Dra. Ashcroft. Las mutaciones en los genes del canal KATP causan alrededor del 50% de la diabetes neonatal. Es muy poco frecuente (1 de cada 200 000 nacidos vivos) y causa niveles de glucosa en sangre notablemente altos dentro de los seis meses posteriores al nacimiento. Durante mucho tiempo se pensó que la diabetes neonatal era una forma rara de diabetes tipo 1 y se trataba con insulina. La comprensión de que las sulfonilureas cierran los canales KATP y, si se inician temprano, fueron capaces de restaurar la secreción normal de insulina. Ella refirió ha visto muchas cosas maravillosas, pero ninguna tan maravillosa como el cambio en la vida de los niños con diabetes neonatal. Hay 200 mutaciones involucradas en la diabetes neonatal. Uno de ellos, E23K, reduce la sensibilidad al ATP y aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 2. La hiperglucemia crónica altera la función de las células beta. Cuando se diagnostica diabetes tipo 2, queda aproximadamente la mitad de la función de las células beta. Las células beta no mueren, pierden su contenido de insulina y cambian su metabolismo. En DMT2, las células beta inundadas de glucosa acumulan glucógeno, lo que disminuye el metabolismo mitocondrial y reduce el consumo de oxígeno y la producción de ATP. Esto inhibe la secreción de insulina con mayor hiperglucemia, lo que interrumpe aún más la secreción de insulina a medida que avanza la diabetes. Crecientes datos sobre mutaciones sugiere que la inhibición de la actividad de la glucoquinasa en las células beta puede restaurar la secreción de insulina y reducir la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. La hiperglucemia crónica da como resultado una pérdida dramática de la secreción de insulina, pero no una pérdida de células beta. El culpable no es la glucosa sino la acumulación de un metabolito de la glucosa distal a la acción de aumentada glucoquinasa (GCK) y proximal al piruvato. En lugar de aumentar la actividad de la glucoquinasa, deberíamos reducirla. Esto puede prevenir el declive de las células beta. Podemos ver esto en humanos con mutaciones de pérdida de función en la glucoquinasa (MODY 2). Estos individuos tienen hiperglucemia leve que no progresa y no hay aumento en la tasa de complicaciones diabéticas. La hipótesis propuesta por la Dra. Aschcroft es que el objetivo de la terapia sería reducir la actividad de la glucoquinasa al nivel que se encuentra en las células beta normales.

Glycogen accumulation suggests β -cell metabolism is impaired by chronic hyperglycaemia

