

## **Com preservar la funció cel·lular beta en la pràctica clínica**

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) es una malaltia progressiva caracteritzada per l'existència d'un dèficit relatiu en la producció d'insulina.

S'ha suggerit que els individus predisposats a patir la malaltia presenten ja des del naixement una disminució de la massa de cèl·lules beta; s'han demostrat alteracions funcionals en la capacitat per segregar insulina en pacients amb antecedents familiar de DM2 i es calcula que la reducció de massa cel·lular beta es d'aproximadament un 40% en pacients amb pre-diabetes i d'un 50% en el moment del diagnòstic de la malaltia. Les dades de l'estudi UKPDS demostren el caràcter progressiu de la DM2, existint una pèrdua d'aproximadament del 5% anual en la capacitat de les cèl·lules beta per segregar insulina. Aquesta observació clínica es recolza per estudis anatomopatològics que demostren l'existència de una taxa d'apoptosis accelerada en pacients pre-diabètics o diabètics.

Són múltiples els mecanismes que s'han relacionat amb la pèrdua de massa/funció beta. La major part d'aquests mecanismes estan mediat i afavorits per la presència d'obesitat, que es el principal factor de risc per presentar diabetis.

En primer lloc, la obesitat s'associa a un estat d'inflamació crònica de baix grau. S'ha demostrat que les cèl·lules beta presenten receptors per IL-1 i TNF- $\alpha$  i que aquestes citokines podrien actuar com a promotores de l'apoptosis en aquestes cèl·lules. Un altre conseqüència de l'obesitat es la generació de resistència a insulina. La presència d'hiperglucèmia en conjunció amb un estat de resistència a insulina implica un gran augment en la demanda metabòlica de la cèl·lula beta. Aquesta sobrecàrrega dona lloc a l'aparició d'estres oxidatiu i alteracions en el processos de síntesis proteica que es donen lloc al reticle endoplasmàtic. Ambdues alteracions s'han demostrat capaces d'activar vies apoptòtiques. Per altre banda en presència d'obesitat existeix un increment de la lipòlisis i un augment dels àcids grassos lliures circulants. S'ha demostrat que, en individus predisposats i en presència d'hiperglucèmia, l'exposició crònica a nivells elevats d'àcids grassos lliures es tòxica per la cèl·lula beta (glucolipotoxicitat)

Així en la prevenció de la progressió de la DM2 s'han d'instaurar estratègies dirigides a reduir la resistència a insulina, disminuir l'inflamació, millorar la lipotoxicitat i mantenir els nivells de glucosa el més propers possibles a la normalitat.

La pèrdua de pes i el manteniment d'uns hàbits de vida saludables són capaços de disminuir aquestes alteracions i s'han demostrat efectives en la prevenció i el tractament de la DM2.

Estudis a curt termini en els que s'avalua de manera directa l'efecte de la pèrdua de pes sobre la funció beta demostren que pèrdues moderades de pes tenen capacitat per incrementar l'Índex de disposició (DI) entre un 33-100% en pacients amb GAD. La pèrdua moderada de pes (5-10%) obtinguda a través de dieta ha demostrat ésser la teràpia més efectiva en la prevenció de la DM2. Estudis en diferents grups ètnics han demostrat que una pèrdua de pes moderada redueix el risc relatiu de DM2 en un 50% i que els beneficis obtinguts es mantenen anys després de la intervenció, suggerint per tant un efecte beneficiós en el manteniment de la funció beta. La reducció ponderal no només es útil en la prevenció de la DM2. Dades de l'estudi Look-AHEAD demostren

que una reducció del 4% del pes corporal permet millorar el control metabòlic disminuint el tractament farmacològic en pacients diabètics obesos i que l' intervenció intensiva en estils de vida s'associà a una remissió parcial o completa de la DM2 en un 7,2 % dels pacients. Finalment, i potser com a màxim exponent dels efectes beneficiosos de la pèrdua de pes, la crugia bariàtrica ha demostrat la seva capacitat per resoldre de forma mantinguda la DM2 en la majoria de pacients, millorar el control i simplificar els tractaments en la practica totalitat i reduir la incidència de DM2 a llarg termini, independentment de la tècnica aplicada.

En quant a tractaments farmacològics, dos grups d'hipoglucemiants orals semblen prometedors en el manteniment de la massa/funció beta.

Les tiazolidinediones TZD exerceixen els seus efectes actuant com agonistes de PPAR-. En models murins i en cultius d'illots humans han demostrat capacitat per disminuir la taxa d'apoptosis i reduir la deposició d'amiloide. En humans s'han mostrat eficaces en la prevenció de la DM2 i s'han associat a millories de la funció beta directament lligades al seu efecte sobre PPAR- $\delta$ .

En segon lloc els fàrmacs que actuen a través d'increments en GLP-1 (ja sigui per inhibició de la degradació del GLP-1 endogen, inhibidors de DPP-IV, o els anàlegs de llarga durada de GLP-1) podrien ser una estratègia en el manteniment de la funció beta. GLP-1 ha demostrat en models murins efectes directes com a inhibidor de l'apoptosis i inductor de la proliferació de les cèl·lules beta. En cultius d'illots humans sembla disminuir la taxa d'apoptosis. En humans tant els inhibidors de DPP-IV com els anàlegs de GLP-1 han demostrat efectes beneficiosos i sostinguts sobre paràmetres de funció beta en pacients amb DM2. De moment, però, només un estudi amb exenatide demostra persistència d'aquests efectes després de la retirada.

En conclusió la millor estratègia per preservar la funció/massa beta es evitar l'aparició de diabetis. L'estratègia més efectiva per evitar l'aparició de diabetis es afavorir la pèrdua de pes i un estil de vida saludable. Un cop apareix la diabetis la pèrdua de pes, ja sigui a través de dieta o a través de cirurgia, permet millorar la funció beta i en ocasions revertir la malaltia. Les TZD s'han demostrat eficaces en la prevenció de la diabetis i semblen tenir efectes positius directes sobre la funció beta. Els inhibidors de DPP-IV i els anàlegs de GLP-1 podrien tenir efectes beneficiosos sobre massa i funció i ajudar a mantenir la funció beta.