

NOTA: Este documento es un extracto de las conferencias realizadas en el Hospital CHOP de Filadelfia en Junio 2.003 y recoge, exclusivamente, la opinión del Dr. autor de la misma y su experiencia en el campo de hiperinsulinismo traducido con la colaboración de Lydia Aguilar, Isabel Calderón y Luis de Andrés



El Funcionamiento normal de las células Beta y las alteraciones en el funcionamiento de los canales del Potasio (K+) que causan el Hiperinsulinismo.

Lydia Aguilar-Bryan, MD – Profesora de Endocrinología en la Universidad de Medicina de Houston (EEUU)

Para entender la causa del HI y lo que se debe hacer para controlarlo, es necesario conocer primero algunos conceptos básicos de cómo las células Beta (β) del páncreas, estimuladas por la glucosa, regulan la secreción de insulina.

Antes de entrar propiamente en el estudio del proceso de la regulación del metabolismo de la insulina, es importante conocer tres conceptos iniciales:

- (1) De todos los canales o poros que tiene la membrana plasmática de las células beta para permitir, en circunstancias específicas, el tránsito de sustancias del interior de la célula hacia el exterior y viceversa, los canales de potasio (K⁺), formados por proteínas y pépticos de Adenosina Trifosfato sensibles al K⁺ (Katp) son los más importantes, porque son ellos los que imponen el potencial de reposo de la membrana celular y cualquier cosa que altere su estabilidad tendrá como resultado la secreción de insulina
- (2) Estos canales K⁺ATP (Katp) son de dos clases; unos tienen gran afinidad por la Sulfonilurea, que son los canales SUR1, y los otros, llamados Kir 6.2, son selectivos para el paso del K⁺.
- (3) Las sustancias o medicamentos que se usan para tratar estados hipoglucémicos, como el hiperinsulinismo, o estados hiperglucémicos, como la diabetes, trabajan adhiriéndose al receptor SUR1.

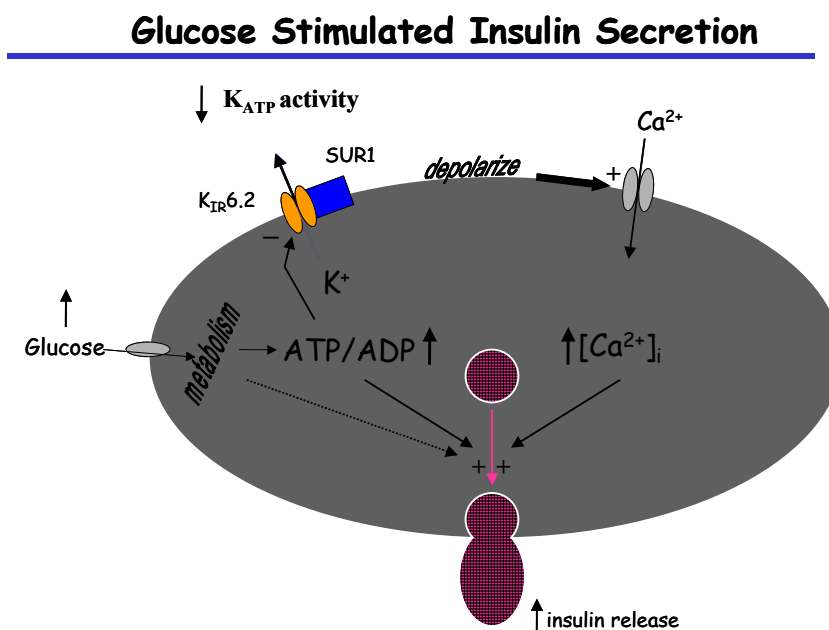
Fisiología:

La sucesión de eventos que llevan a la célula a liberar insulina estimulada por la glucosa, se suceden de la siguiente manera:

Cuando comemos algún alimento, la glucosa aumenta en la sangre y penetra en la célula Beta, en donde se metaboliza y da como resultado que la concentración del nucleótido ATP/ADP (adenicina trifosfato/adenosina difosfato) cambie dentro de la célula. Este cambio produce el cierre de los canales Katp lo que a su vez causará la apertura de los canales que permiten el paso del ión Calcio (Ca). El Ca entra en la célula y origina la secreción de insulina en el torrente circulatorio. En otras palabras: los cambios que cierran los canales Katp estimulan la secreción

de insulina, mientras que los cambios que abren los mismos canales, inhiben la secreción de insulina en la sangre.

El diagrama inferior ilustra los pasos involucrados en la estimulación de la secreción de insulina:



Tratamiento médico:

El objetivo principal del tratamiento del HI es bloquear el descargue de insulina en el torrente circulatorio. Esto lo logramos empleando medicamentos que abren los canales Katp, cierran los canales del Calcio (Ca) o actúan en otro sitio dentro de la membrana del plasma, como es el caso del medicamento Somatostatín.

El Diazóxido, que generalmente es el medicamento inicial, actúa en los canales Katp, aparentemente, de dos maneras diferentes. Una es facilitando que los canales se mantengan abiertos y la segunda parece estar relacionada con un aumento de la producción del número de los canales activos en la membrana celular.

Otro medicamento, la Nifedipina, cierra los canales del Calcio (Ca), lo que equivale al efecto de abrir los canales Katp, o sea, detener la secreción de la insulina. Sus resultados han sido mediocres en muchos pacientes.

El tercer medicamento, el Somatostatín, que es conocido como un buen inhibidor de la secreción de insulina, pero que es antagonista con la hormona de crecimiento Aunque su rango de acción no está muy claro, es posible que base su efecto en actuar en un canal diferente al canal del Potasio (K⁺), que está también presente en la membrana del plasma.

La respuesta de los pacientes a los diferentes medicamentos no es uniforme, probablemente debido a las diversas mutaciones que pueden presentar los pacientes.

Análisis de las mutaciones.

Hay varias mutaciones de genes (Glucokinasa, glutamato dehidrogenasa, SCHAD) que pueden generar el fenotipo del HI, pero aproximadamente en un 50% de los casos la mutación actúa en los genes SUR1 y Kir 6.2, que son las dos subunidades que forman el canal Katp.

Aproximadamente se han identificado 100 mutaciones y en un 90% de ellas la mutación se localiza en SUR1 y un pequeño porcentaje en el poro del Potasio (K⁺). Las alteraciones resultantes en el gen SUR1 afectan al funcionamiento del canal de varias maneras diferentes, incluida la supresión total de la función. La anomalía despolariza la membrana de las células Beta como se ha expuesto en la figura, produciendo la estimulación de la secreción de insulina que es lo que le ocurre a los niños con HI.

El gen SUR1 es una cadena de 1.581 aminoácidos, divididos en 39 exones. Para identificar la mutación responsable de la enfermedad necesitamos examinar todos estos exones, además de los que están en los poros del K⁺. Es importante tener presente que ese estudio es costoso y lleva mucho tiempo.

Para facilitar la nomenclatura y la clasificación de las diferentes proteínas que se encuentran implicadas en estas mutaciones, hemos sugerido que sería más didáctico darles el nombre de mutaciones «HI-SUR1» y «HI-Kir 6-2».

Una vez que las mutaciones han sido identificadas, se inicia una intensa serie de estudios con el objeto de encontrar los mecanismos que alteran la función de los canales. Para esto nosotros expresamos la mutación en un sistema celular que no tenga el canal y verificamos la presencia y grado de actividad de la mutación estimulando su funcionamiento con aquellos metabolitos y sustancias que sabemos de antemano que estimulan o inhiben la secreción de insulina.

Los resultados obtenidos muestran que hay principalmente dos tipos de alteraciones; en uno la respuesta a los cambios de la relación ATP/ DTP (adenocinatrifosfato/adenocina difosfato) es variable y la mayoría de los pacientes responden al tratamiento clínico con medicación. En el otro tipo de alteración parece que los canales de la membrana se han roto o han desaparecido por completo. En la mayoría de éstos no hay respuesta clínica al tratamiento con medicación y debe recurrirse a la pancreatometría o a un estricto tratamiento a base de dieta y administraciones de glucosa para evitar las hipoglicemias.

Para entender y manipular mejor el sistema, decidimos crear un ratón que carece de estos canales, como ocurre en los niños con HI, y lo llamamos «KO» (Knock Out). Para nuestra gran sorpresa, este ratón, con el gen SUR1 mutado tuvo al nacer un peso normal y su glicemia fue normal a menos que se estrese. Comparándolo con los niños con HI-SUR1, las diferencias nos han desconcertado y estamos intentando comprender que es lo que ocurre.....

Pregunta 1 : La mayoría de los bebés con PHHI son grandes al nacer. ¿Cómo se explica que un bebé nacido con el peso normal desarrolle una forma severa de PHHI?

Respuesta: Hemos de entender que no todos los casos son iguales, ni evolucionan igual. El grado de variabilidad y de heterogeneidad en esta enfermedad es enorme y todavía quedan muchos aspectos por conocer y entender.