

FISIOPATOLOGÍA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ALFA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

Andreina Fernández-Ramírez¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(2): 55-65.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1, tradicionalmente entendida por la destrucción autoinmune de las células beta, revela una patogénesis más compleja que incluye la disfunción crítica de las células alfa pancreáticas. Aunque no son el objetivo principal del ataque autoinmune, estas células exhiben alteraciones funcionales significativas, como una secreción posprandial inapropiada de glucagón y una respuesta contrarreguladora deficiente a la hipoglucemia. Esta disfunción se atribuye principalmente a la deficiencia local de insulina que desinhibe a las células alfa y a un microambiente inflamatorio. A pesar de su compromiso funcional, las células alfa demuestran una notable resistencia al daño inmunológico y plasticidad celular, incluso con capacidad de transdiferenciación a células beta. Las estrategias terapéuticas emergentes trascienden el reemplazo exclusivo de insulina. Los antagonistas del receptor de glucagón buscan normalizar la glucemia, aunque con desafíos. Los agonistas del receptor del péptido análogo al péptido similar al glucagón tipo 1 reducen el glucagón y potencian la insulina residual. El ácido gamma-aminobutírico suprime el glucagón y promueve la regeneración beta. La transdiferenciación de células alfa a beta es una vía regenerativa prometedora. Estas aproximaciones, al abordar la fisiopatología integral del islote, ofrecen nuevas esperanzas para un control glucémico más efectivo y una mejor calidad de vida. Esta revisión analiza la fisiopatología de la disfunción de las células alfa en la diabetes mellitus tipo 1 y evalúa las estrategias terapéuticas dirigidas a estas células para mejorar el control glucémico.

Palabras claves: Células alfa; glucagón; diabetes mellitus tipo 1; transdiferenciación; homeostasis glucémica.

PHYSIOPATHOLOGY AND THERAPEUTIC STRATEGIES IN ALPHA-CELL DYSFUNCTION IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus, traditionally understood as the autoimmune destruction of beta-cells, reveals a more complex pathogenesis that includes critical dysfunction of pancreatic alpha-cells. Although not the primary target of the autoimmune attack, these cells exhibit significant functional alterations, such as inappropriate postprandial glucagon secretion and a deficient counterregulatory response to hypoglycemia. This dysfunction is mainly attributed to the local insulin deficiency that disinhibits alpha-cells and an inflammatory microenvironment. Despite their functional impairment, alpha-cells show remarkable resistance to immunological damage and cellular plasticity, even with the ability to transdifferentiate into beta-cells. Emerging therapeutic strategies go beyond exclusive insulin replacement. Glucagon receptor antagonists aim to normalize glycemia, albeit with challenges. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce glucagon and enhance residual insulin. Gamma-aminobutyric acid suppresses glucagon and promotes beta-cell regeneration. The transdifferentiation of alpha-cells into beta-cells is a promising regenerative pathway. These approaches, by addressing the comprehensive pathophysiology of the islet, offer new hope for more effective glycemic control and a better quality of life. This review analyzes the

Artículo recibido en: noviembre 2025. Aceptado para publicación en: abril 2026.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5433-7149.

pathophysiology of alpha-cell dysfunction in type 1 diabetes mellitus and evaluates therapeutic strategies targeting these cells to improve glycemic control.

Keywords: Alpha-cells; Glucagon; Type 1 diabetes mellitus; Transdifferentiation; Glucose homeostasis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) se ha conceptualizado clásicamente como una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción de las células beta pancreáticas. Este enfoque "beta-céntrico" ha sido fundamental para el desarrollo de terapias de reemplazo de insulina que han salvado vidas¹. No obstante, a pesar de los avances en la insulino-terapia, muchos pacientes experimentan un control glucémico sub-óptimo, manifestado por episodios recurrentes de hiperglucemia e hipoglucemia severa. Esta realidad sugiere una patogénesis más compleja, donde factores adicionales, más allá de la mera deficiencia de insulina, contribuyen a la inestabilidad metabólica².

En este contexto, la investigación científica se ha expandido para incluir otras poblaciones celulares dentro de los islotes de Langerhans, particularmente las células alfa. Estas células, históricamente consideradas solo como productoras de glucagón —una hormona antagónica a la insulina—, desempeñan un papel fundamental y a menudo subestimado en la regulación de la homeostasis glucémica³. Investigaciones recientes han revelado que las células alfa no solo sufren disfunción en la DMT1, sino que contribuyen de manera activa y crítica a la desregulación glucémica^{1,2}. Comprender su fisiopatología y explorar las interacciones intercelulares alteradas dentro del islote es esencial para desentrañar la complejidad de la enfermedad y desarrollar estrategias terapéuticas más holísticas y efectivas.

El objetivo de esta revisión fue analizar la fisiopatología de la disfunción de las células alfa en la diabetes mellitus tipo 1 y evaluar las estrategias terapéuticas dirigidas a estas células para mejorar el control glucémico.

CÉLULAS DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS Y LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA.

El páncreas desempeña una función clave en la regulación metabólica al albergar los islotes de Langerhans, agregados celulares especializados que conforman su sistema endocrino. Aunque constituyen solo 1 a 2% del volumen total del páncreas, estos islotes reciben aproximadamente 10 a 15% del flujo sanguíneo del órgano, subrayando su papel crítico en la homeostasis glucémica. La elevada densidad vascular de los islotes permite una distribución eficiente de hormonas reguladoras de las concentraciones plasmáticas de glucosa. En su interior, coexisten distintos tipos celulares, incluyendo las células alfa, beta y delta, que controlan con precisión la secreción de glucagón, insulina y somatostatina, respectivamente. Estos mediadores son fundamentales para preservar el equilibrio glucémico sistémico⁴.

En los islotes pancreáticos de rata, las células alfa representan cerca del 20% de la población de células endocrinas, mientras que en islotes humanos este porcentaje oscila entre 30% y 40%. Una diferencia arquitectónica entre especies radica en la organización celular: los islotes de roedores presentan una disposición con células beta formando un núcleo central rodeado por células alfa y delta, en contraste con los islotes humanos que exhiben una configuración más dispersa, en la que células alfa y beta se entrelazan en estrecha proximidad a lo largo del tejido³.

La compleja estructura y composición celular de los islotes pancreáticos respaldan su función como mini órganos endocrinos interconectados. Los distintos tipos celulares comparten ubicación anatómica y establecen redes de comunicación paracrina y autocrina que regulan sus funciones de forma recíproca. Un ejemplo relevante es el

acoplamiento entre células beta, que permite la liberación sincrónica de insulina³. Esta conectividad implica que la integridad funcional de cada tipo celular —incluyendo las células alfa— está estrechamente vinculada con el estado fisiológico de sus contrapartes. Por consiguiente, condiciones patológicas dirigidas a una población específica, como la destrucción autoinmune de células beta en la DMT1, generan una disrupción funcional más amplia en todo el islote endocrino, al comprometer el delicado equilibrio de señalización intercelular⁴. Esta perspectiva ampliada de la DMT1, considerándola una enfermedad centrada en las células beta y una alteración sistémica que afecta la funcionalidad integral del islote es crucial para el desarrollo de nuevas terapias.

Estructura, ubicación y función primaria de las células alfa.

Las células alfa son elementos endocrinos especializados dentro de los islotes de Langerhans, cruciales en la regulación glucémica mediante la síntesis y secreción de glucagón. Anatómicamente, se localizan predominantemente en la región dorsal del páncreas, concentrándose en islotes compactos situados en el cuerpo del órgano, mientras que su presencia es menos frecuente en la porción ventral. Su función principal consiste en producir glucagón, una hormona peptídica que se almacena en vesículas secretoras con un núcleo denso y contorno periférico de baja densidad, en espera de señales que desencadenen su liberación⁵.

La biosíntesis de glucagón comienza con su precursor, el preproglucagón. Este péptido de cadena larga experimenta modificaciones postraduccionales dentro de las células alfa, donde la prohormona convertasa 2 cataliza su escisión específica, generando la forma biológicamente activa del glucagón. Este mecanismo enzimático, altamente conservado entre especies, subraya la relevancia fisiológica de esta hormona en el mantenimiento de la homeostasis glucémica⁶.

Más allá de su función en la producción de glucagón, las células alfa exhiben una plasticidad

funcional notable. Evidencias recientes sugieren que pueden sintetizar el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Dado que el GLP-1 posee efectos regenerativos y citoprotectores sobre las células beta, se ha postulado que las células alfa tienen la capacidad de transdiferenciarse en células beta, ofreciendo una alternativa potencial para restaurar la masa celular destruida⁵. Esta doble funcionalidad, producción de GLP-1 y adquisición de un fenotipo beta, amplía el paradigma tradicional de las células alfa y las posiciona como elementos dinámicos con implicaciones terapéuticas.

Papel del glucagón en la regulación de la glucosa.

El glucagón es una hormona contrarreguladora esencial para el mantenimiento de la homeostasis glucémica, ejerciendo efectos opuestos a los de la insulina. Mientras la insulina promueve la captación y el almacenamiento de glucosa, el glucagón activa mecanismos de movilización energética que incrementan las concentraciones plasmáticas de glucosa⁷. Su liberación se desencadena durante episodios de hipoglucemia, así como en respuesta a estímulos hormonales y neuroendocrinos, incluyendo la epinefrina y determinados aminoácidos⁵.

El principal órgano diana del glucagón es el hígado, donde regula significativamente el metabolismo glucídico. Esta hormona aumenta la producción hepática de glucosa al estimular la glucogenólisis y potenciar la gluconeogénesis, mientras inhibe simultáneamente la glucólisis y la glucogénesis. Esta respuesta inmediata es crucial ante hipoglucemias severas, funcionando como un mecanismo contrarregulador vital⁷.

Además de su rol glucémico, el glucagón participa en la homeostasis energética global, particularmente bajo condiciones de ayuno o exigencia metabólica elevada. Facilita la beta-oxidación de ácidos grasos y estimula la cetogénesis, generando cuerpos cetónicos como fuentes energéticas alternativas. También puede inducir la degradación de aminoácidos y favorecer su conversión en glucosa mediante

la gluconeogénesis, al tiempo que interviene en la detoxificación del amoníaco a través de su transformación en urea⁷.

FISIOPATOLOGÍA Y EL PAPEL CENTRAL DE LA DESTRUCCIÓN DE CÉLULAS BETA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

La DMT1 es una enfermedad autoinmune donde el sistema inmunológico identifica erróneamente y ataca células propias funcionales. El objetivo primario de este ataque son las células beta pancreáticas, encargadas de la síntesis de insulina, localizadas en los islotes de Langerhans⁸. El proceso destructivo está mediado por linfocitos T autorreactivos: las células T CD4⁺ orquestan la respuesta inmunitaria, mientras que las células T CD8⁺ llevan a cabo la eliminación directa de las células beta⁹.

La destrucción de las células beta, un proceso autoinmune, puede permanecer clínicamente silencioso durante meses o incluso años. Aunque los factores etiológicos no se comprenden por completo, se reconoce una interacción entre la predisposición genética y elementos ambientales. Ciertos individuos portan variantes genéticas que incrementan su susceptibilidad, y se plantea que factores externos, como infecciones virales, pueden desencadenar o acelerar la respuesta inmunitaria¹⁰. El resultado de este ataque sostenido es una pérdida significativa, e incluso casi total, de la capacidad del organismo para producir insulina.

La destrucción progresiva de las células beta induce una deficiencia insulínica grave, que se traduce en concentraciones hormonales reducidas o inexistentes⁸. La insulina es imprescindible para facilitar el transporte de glucosa desde el torrente sanguíneo hacia el interior de las células, donde se utiliza como fuente energética¹¹.

La incapacidad de regular adecuadamente la glucemia en pacientes con DMT1 exige la administración de insulina exógena para mantener el equilibrio metabólico y preservar la vida⁶. La

hiperglucemia no controlada puede desencadenar complicaciones agudas graves, como la cetoacidosis diabética, una condición potencialmente fatal caracterizada por la acumulación de cuerpos cetónicos. A largo plazo, la exposición sostenida a concentraciones elevadas de glucosa induce daño multiorgánico, favoreciendo el desarrollo de complicaciones crónicas asociadas a la diabetes, tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía y deterioro cardiovascular¹¹.

DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ALFA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1: UN CONTRIBUYENTE CRÍTICO A LA DISGLUCEMIA.

Aunque la destrucción autoinmune de las células beta es la característica central de la DMT1, los desequilibrios metabólicos de la enfermedad se agravan significativamente por la disfunción simultánea de las células alfa pancreáticas.

Las células alfa están programadas para detectar estados de hipoglucemia y responder liberando glucagón, convirtiéndolas en participantes activos en la regulación glucémica. Esta función sensora depende de una red de canales iónicos en la membrana, incluidos los canales de potasio sensibles al ATP y los canales de sodio y calcio voltaje-dependientes. Cuando la glucosa extracelular disminuye, la proporción intracelular ATP/ADP cae, provocando el cierre de los canales de potasio y la despolarización de la membrana. Este cambio eléctrico abre los canales de calcio, permite la entrada de este ion y desencadena la exocitosis de glucagón desde los gránulos secretorios⁵.

La disfunción de las células alfa en la DMT1 responde a múltiples factores, entre ellos la pérdida primaria de células beta, alteraciones intrínsecas en la señalización celular y la influencia de un entorno inflamatorio autoinmune. En islotes pancreáticos normales, la insulina liberada por las células beta inhibe de forma paracrina la secreción de glucagón por las células alfa vecinas cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa son elevadas³. Este

mecanismo intraislote es esencial para mantener la homeostasis glucémica. Sin embargo, en la DMT1, la destrucción progresiva de células beta causa una deficiencia severa de insulina, que elimina esta señalización inhibitoria y desinhibe funcionalmente a las células alfa⁶.

La disminución de insulina local explica la secreción posprandial excesiva e inapropiada de glucagón observada en estos pacientes¹². Este fenómeno sustenta la denominada "hipótesis bihormonal", según la cual tanto la deficiencia de insulina como el exceso de glucagón contribuyen significativamente al desbalance metabólico¹³. Esta perspectiva ha evolucionado hacia la "hipótesis glucagonocéntrica", que destaca la participación predominante de la disfunción de células alfa en la génesis de la hiperglucemia¹⁴. Este cambio de paradigma implica que un abordaje terapéutico eficaz de la DMT1 debe considerar simultáneamente la restauración de la señalización insulínica y el control del eje del glucagón, adoptando un enfoque más allá del reemplazo exclusivo de insulina.

En la DMT1, las células alfa muestran alteración en su capacidad de secretar glucagón ante estímulos glucémicos¹⁴. Aunque los mecanismos aún están en estudio, se ha observado una respuesta defectuosa frente a la hipoglucemia, acompañada de cambios en los perfiles de expresión génica, en particular una disminución en la expresión de factores de transcripción esenciales para la regulación de estas células¹⁵. Esta observación sugiere que estrategias terapéuticas orientadas a restaurar dicha señalización local, más allá de la administración sistémica de insulina, podrían ofrecer abordajes más fisiológicos. Asimismo, subraya la importancia de conservar la funcionalidad residual de las células beta o diseñar sistemas capaces de reproducir sus señales paracrinas hacia las células alfa.

Aunque en la DMT1 el ataque inmunológico se dirige principalmente contra las células beta pancreática, el entorno inflamatorio y la deficiencia insulínica afectan profundamente la funcionalidad de las células alfa, intensificando

la fisiopatología de la enfermedad. Diferentes estudios han demostrado concentraciones elevadas de interleucina-6 (IL-6) en pacientes con DMT1. El análisis de su papel en la proliferación de células alfa ha despertado interés, los tratamientos actuales dirigidos contra IL-6 no han mostrado efectos significativos en el fenotipo de células T en pacientes recién diagnosticados⁶.

Las células alfa parecen poseer una mayor resistencia que las células beta frente al daño inmunológico en la DMT1. A pesar de su disfunción funcional, investigaciones recientes sugieren que no desarrollan senescencia, a diferencia de las células beta. Además, presentan mayor tolerancia al estrés oxidativo, a la alteración de la autofagia y a la apoptosis¹⁶. Esta paradoja, preservación estructural con compromiso funcional, las convierte en candidatos terapéuticos atractivos. Su relativa estabilidad frente al ataque autoinmune podría facilitar intervenciones de reprogramación celular o estrategias de transdiferenciación con menores riesgos, posicionándolas como elementos clave en el diseño de terapias regenerativas para la DMT1.

Durante las etapas iniciales de la DMT1, se observan alteraciones morfológicas evidentes en las células alfa, como hipertrofia e hiperplasia, que conducen a una expansión de la masa celular alfa. Junto con la disminución de la secreción de insulina por parte de las células beta, este fenómeno contribuye al incremento de las concentraciones plasmáticas de glucagón, exacerbando el estado hiperglucémico¹².

La hiperglucagonemia es una característica distintiva tanto en pacientes con DMT1 como en modelos animales experimentales¹⁴. Este fenómeno se intensifica en el periodo posprandial, con un aumento de hasta 37% en la secreción de glucagón durante el primer año post-diagnóstico¹². Esta liberación hormonal inapropiada incrementa el riesgo y la gravedad de la hiperglucemia⁶. El exceso de glucagón estimula intensamente tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis hepática, elevando la producción de

glucosa¹⁴. Algunos investigadores postulan que esta desregulación del eje glucagón-glucosa podría constituir el mecanismo predominante de la hiperglucemia en las fases iniciales de la DMT1¹².

Paradójicamente, a pesar del estado general de hiperglucagonemia, los pacientes con DMT1 suelen mostrar una respuesta contrarreguladora de glucagón ausente o profundamente deteriorada ante episodios de hipoglucemia. Es decir, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa descienden a valores críticos, las células alfa no secretan suficiente glucagón para activar la producción hepática de glucosa, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia grave y potencialmente fatal⁶. Esta disfunción parece circunscribirse a estados hipoglucémicos, ya que las células alfa en estos pacientes conservan cierta capacidad de respuesta frente a otros estímulos, como la actividad física o la presencia de aminoácidos, aunque con respuestas atenuadas respecto a individuos sin diabetes¹³.

Esta disfunción bimodal de las células alfa, hipersecreción inapropiada en estado posprandial e insuficiencia funcional frente a hipoglucemia, representa un desafío clínico considerable. Numerosos pacientes con DMT1 presentan secreción exagerada de glucagón tras la ingesta alimentaria, no solo intensifica la hiperglucemia, sino que puede favorecer la insulinoresistencia, dificultando el control metabólico¹³. Esta doble alteración endocrina justifica la necesidad de estrategias terapéuticas duales capaces de atenuar la secreción glucagónica en estados hiperglucémicos sin comprometer su función contrarreguladora frente a la hipoglucemia. Tal abordaje requiere enfoques adaptativos y altamente específicos.

Una línea de investigación ha demostrado la plasticidad celular de las células alfa, particularmente en su capacidad para transdiferenciarse hacia un fenotipo beta con fines regenerativos⁵. Esta propuesta terapéutica ha despertado gran interés debido a las similitudes ontogénicas entre ambos tipos celulares, posicionando a las células alfa como candidatas viables para reprogramación.

La conversión dirigida de células alfa en células beta podría permitir tanto la restauración funcional de la masa insulínica como la reducción simultánea de la secreción excesiva de glucagón, contribuyendo al control glucémico global¹⁷.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LAS CÉLULAS ALFA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1.

La identificación de la disfunción de las células alfa como elemento clave en la fisiopatología de la DMT1 ha catalizado el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras que trascienden el paradigma clásico de tratamiento. Estos enfoques buscan normalizar la secreción de glucagón, optimizar el control glucémico y, en algunos casos, estimular la regeneración endógena de células beta, abriendo nuevas posibilidades en medicina regenerativa y en la restauración de la homeostasis pancreática.

Antagonistas del Receptor de Glucagón.

Los antagonistas del receptor de glucagón (GRA) representan una intervención farmacológica directa para contrarrestar la acción excesiva del glucagón en la DMT1. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la señalización del glucagón, que contribuye a la normalización glucémica incluso en condiciones de deficiencia relativa de insulina. Estos agentes actúan por diferentes vías: acción competitiva o alostérica sobre el receptor, anticuerpos neutralizantes que impiden la interacción ligando-receptor y oligonucleótidos antisentido que reducen la expresión génica del receptor de glucagón. Estudios preclínicos y ensayos iniciales en humanos han demostrado beneficios significativos en el control glucémico mediante el bloqueo de esta vía de señalización¹⁴.

Sin embargo, los GRA han enfrentado limitaciones en su desarrollo clínico, especialmente por efectos metabólicos adversos. Se ha observado hiperplasia de células alfa, con aumento en número y tamaño, lo que podría intensificar la hiperglucagonemia y comprometer la eficacia a largo plazo del tratamiento. También existe evidencia de inducción de hiperlipidemia y

elevación de transaminasas hepáticas¹⁴. Estos hallazgos apuntan a mecanismos de retroalimentación compensatoria, ya que el bloqueo del receptor parece activar un circuito que amplifica la masa y la actividad secretora de las células alfa. Esta respuesta sugiere que las estrategias centradas únicamente en el bloqueo del receptor pueden provocar un efecto rebote y refuerza la necesidad de enfoques terapéuticos que regulen la secreción de glucagón y anticipen las respuestas hiperplásicas compensatorias.

Para mejorar la eficacia terapéutica de los GRA y reducir sus efectos adversos, se han explorado terapias combinadas. Un enfoque prometedor consiste en la coadministración de GRA con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i). En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, la combinación de dapagliflozina y volagidemab en pacientes con DMT1 demostró mejoras en el control glucémico, disminución de las necesidades de insulina y atenuación de la cetogénesis¹⁸. Esta combinación contrarresta la elevación de glucagón inducida por los SGLT2i en monoterapia, disminuyendo el riesgo de cetoacidosis diabética y fortaleciendo la eficacia clínica general^{18,19}.

Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón-1.

Los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 RA), inicialmente desarrollados para la diabetes tipo 2, han emergido como opciones complementarias en la DMT1. Su acción dual incluye la inhibición de la secreción inadecuada de glucagón por células alfa y la potenciación de la liberación de insulina inducida por glucosa en las células beta residuales²⁰. Además, se ha demostrado que las propias células alfa pueden sintetizar GLP-1, el cual ejerce efectos paracrinós sobre las células beta, estimulando su secreción de insulina mediante activación de receptores específicos²¹. Esta interacción revela una red regulatoria compleja en los islotes pancreáticos que puede ser aprovechada terapéuticamente.

Los estudios clínicos con GLP-1 RA en DMT1 han mostrado resultados diversos, aunque mayoritariamente positivos. La liraglutida sobresale al disminuir las dosis diarias de insulina y facilitar la pérdida de peso. Si bien algunos ensayos reportan mejoras en el control glucémico, otros revelan efectos inconsistentes sobre las concentraciones de hemoglobina glucosilada, que evidencia variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica. Más allá del control glucémico, los GLP-1 RA presentan propiedades antiinflamatorias, que refuerza su potencial como agentes multifuncionales en el abordaje integral de la DMT1²⁰.

Ácido Gamma-Aminobutírico.

Otro compuesto de interés es el ácido gamma-aminobutírico (GABA), conocido como neurotransmisor inhibitorio, que ha demostrado funciones clave en el islote pancreático²². Esta es una molécula que se produce a partir del glutamato gracias a una enzima llamada GAD. En la DMT1, el sistema inmunitario suele generar autoanticuerpos contra esta enzima, lo que la convierte en un marcador típico de la enfermedad. Como GAD participa tanto en la síntesis del GABA como en procesos celulares dentro de los islotes pancreáticos, la presencia de autoanticuerpos sugiere que el sistema inmunitario interactúa con rutas donde el GABA podría tener un papel relevante, ya que, por mecanismos autocrinos y paracrinós, modula la secreción de insulina y suprime la liberación de glucagón²³. Además, ejerce efectos citoprotectores sobre las células beta y regula la respuesta inmunitaria, consolidando su perfil como agente terapéutico integral²². Por eso, en los últimos años ha aumentado el interés por entender cómo el GABA influye en la función inmunitaria y en la biología de los islotes, y si estas interacciones pudieran tener implicaciones en el desarrollo o la progresión de la diabetes tipo 1^{24,25}.

Además de modular la secreción hormonal, el GABA participa en procesos de regeneración de células beta y en la transdiferenciación de células alfa hacia un fenotipo beta⁶. Esta capacidad

dual sugiere que la intervención sobre la vía del GABA podría reducir la hiperglucagonemia y restaurar funcionalmente la masa de células beta. En estudios clínicos en pacientes pediátricos con DMT1 de aparición reciente, la terapia oral con GABA presentó tolerabilidad favorable, con reducciones en las concentraciones de glucagón y citocinas inflamatorias²⁶. De manera integral, el GABA estimula la regeneración de células beta, inhibe la actividad exacerbada de células alfa, favorece su reprogramación funcional y modula la autoinmunidad²². Estas características multifacéticas lo posicionan como un candidato terapéutico prometedor al abordar de forma simultánea tres pilares de la DMT1: destrucción de células beta, hiperglucagonemia y autoinmunidad.

No obstante, un estudio con un fármaco oral de liberación controlada del GABA como posible terapia regenerativa en adultos con DMT1 de larga duración, no encontró evidencia de regeneración de células beta: los valores de péptido C, hemoglobina glicada y glucemia no presentaron cambios significativos. La respuesta hormonal ante hipoglucemia permaneció sin cambios y surgieron señales de seguridad, especialmente elevaciones de las transaminasas hepáticas que llevaron al retiro de algunos participantes. Entre las principales limitaciones del estudio destacan el tamaño reducido y la participación solo del sexo masculino de la muestra, la pérdida de sujetos durante el seguimiento, la posible insuficiencia de seis meses para detectar efectos tardíos y el hecho de estudiar a personas con diabetes de larga evolución, donde la capacidad de regeneración es muy limitada. Además, las mediciones del GABA solo reflejaron valores valle, sin información sobre picos diarios²⁵.

Transdiferenciación de células alfa a células beta.

La transdiferenciación de células alfa hacia un fenotipo de células beta representa una estrategia regenerativa destinada a restaurar la masa de células productoras de insulina mediante la conversión de células alfa preexistentes. Este proceso requiere la reprogramación dirigida

de la identidad celular a través de la activación controlada de factores de transcripción clave¹⁷. Entre los más relevantes figuran *Dnmt1*, *Arx*, *Pdx1*, *MafA* y *Nkx6.1*; este último, junto con *Nkx2.2*, es esencial en la ontogenia y el mantenimiento funcional de las células beta. Se ha demostrado que *Nkx6.1* puede inhibir la expresión del gen de glucagón al antagonizar la acción de *Pax6*, regulador del fenotipo alfa. La activación coordinada de estos factores permite desencadenar el programa génico beta y consolidar una identidad celular estable a largo plazo en las células transdiferenciadas²⁶.

Este enfoque regenerativo ofrece un potencial considerable, especialmente dado el aumento de células alfa observado en pacientes con DMT1, su aplicación clínica enfrenta desafíos significativos. Entre estos se incluyen la baja eficiencia de conversión celular, dudas sobre la estabilidad funcional de las células beta transgeneradas y consideraciones de seguridad a largo plazo¹⁷. Un obstáculo adicional es la discrepancia entre modelos preclínicos y humanos: mientras que en modelos animales se ha demostrado con cierta frecuencia la conversión alfa-beta, en humanos esto es extraordinariamente raro¹⁵. Esta divergencia plantea un reto traslacional crítico que limita su viabilidad terapéutica actual. Por ello, las investigaciones futuras deberán centrarse en optimizar las rutas moleculares implicadas, incrementar la eficiencia de reprogramación y garantizar la funcionalidad sostenida de las células beta transgeneradas¹⁷.

Nuevos blancos moleculares emergentes.

Además de las estrategias consolidadas, se han identificado objetivos moleculares emergentes en las células alfa y en el microambiente de los islotes pancreáticos que podrían ampliar el espectro terapéutico frente a la DMT1:

- Receptor tipo A4 de la familia Eph (EphA4): La activación de este receptor, asociado con la producción de eritropoyetina en células alfa, ha demostrado capacidad para reducir la hipersecreción de glucagón en islotes humanos y en modelos animales con DMT1.

El compuesto WCDD301, un agonista de molécula pequeña con afinidad competitiva por EphA4, ha mostrado eficacia suprimiendo la liberación de glucagón²⁷.

- IL-6: Esta citocina proinflamatoria, que se encuentra elevada en individuos con DMT1, podría influir en la proliferación de células alfa. Sin embargo, estudios preliminares con anticuerpos monoclonales anti-IL-6 no han evidenciado modificaciones significativas en el fenotipo de células T en pacientes recién diagnosticados, que sugiere la necesidad de enfoques más específicos o combinatorios⁶.
- Receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE): Este receptor ha surgido como blanco terapéutico potencial. Se investiga si sus ligandos —productos finales de glicación avanzada, proteínas S100 y amilina amiloidogénica— se encuentran sobreexpresados en islotes pancreáticos afectados por DMT1. Si se confirma su participación en la disfunción de las células alfa y beta, su inhibición podría representar una vía novedosa para preservar la función pancreática²⁸.

La identificación de blancos terapéuticos como EphA4, IL-6 y RAGE representa una expansión conceptual que trasciende la modulación hormonal clásica, orientándose hacia elementos de superficie celular y mediadores inmuno-inflamatorios. Estos componentes no actúan directamente sobre la secreción hormonal, pero constituyen puntos clave en las redes de señalización que regulan la funcionalidad del islote. Este cambio de enfoque denota una comprensión más avanzada de la fisiopatología de la DMT1, en la cual las intervenciones dirigidas a receptores específicos o vías inmunitarias pueden permitir una modulación precisa de la actividad de las células alfa y una mejor preservación del microambiente intrainsular. Tales estrategias podrían reducir los efectos adversos sistémicos asociados a terapias hormonales de amplio espectro, promoviendo así intervenciones más selectivas, seguras y eficaces.

A pesar de que algunas de estas estrategias aún enfrentan retos traslacionales y variabilidad en la respuesta interindividual, la evidencia científica acumulada respalda con solidez el potencial terapéutico de abordar la disfunción de las células alfa en la DMT1. Por tanto, la modulación del eje del glucagón y la promoción de la plasticidad celular se consolidan hoy como pilares fundamentales y científicamente fundamentados para trascender el reemplazo exclusivo de insulina y alcanzar una homeostasis metabólica integral.

CONCLUSIÓN

Las células alfa han trascendido su rol tradicional como solos reguladores del glucagón para consolidarse como protagonistas terapéuticos centrales en el abordaje integral de la DMT1. Su destacada plasticidad celular, su papel crucial en la regulación hormonal y su capacidad de interacción con el microambiente de los islotes pancreáticos las convierten en blancos estratégicos para intervenciones regenerativas, inmunomoduladoras y farmacológicas. Las terapias emergentes en DMT1 se alejan del paradigma clásico de reemplazo exclusivo de insulina. En su lugar, se enfocan en corregir la disfunción de las células alfa, estimular la regeneración de células beta y modular activamente las vías inmunitarias asociadas. Estrategias complementarias, que incluyen la transdiferenciación celular, fármacos como los GRA y GLP-1 RA, GABA, y nuevos blancos moleculares como EphA4, IL-6 y RAGE, convergen en el objetivo de restaurar el equilibrio endocrino e inmunológico de los islotes. Este enfoque multifacético, que aborda la DMT1 como una patología integral del islote, abre un horizonte de nuevas esperanzas para un control glucémico más efectivo y una mejor calidad de vida en los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Martín-Vázquez E, López-Noriega L, Gauthier BR. Harnessing the endogenous plasticity of pancreatic islets: A feasible regenerative medicine therapy for diabetes? *Int J Mol Sci* 2021;22:4239. doi: 10.3390/ijms22084239.
2. Reed J, Bain SC, Kanamarlapudi V. The regulation of metabolic homeostasis by incretins and the metabolic hormones produced by pancreatic islets. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2024;17:2419-2456. doi: 10.2147/DMSO.S415934.
3. Gangemi CG, Janovjak H. Optogenetics in pancreatic islets: Actuators and effects. *Diabetes* 2024;73:1566-1582. doi: 10.2337/db23-1022.
4. Briant LJ, Zhang Q, Vergari E, Kellard JA, Rodriguez B, Ashcroft FM, Rorsman P. Functional identification of islet cell types by electrophysiological fingerprinting. *J R Soc Interface* 2017;14:20160999. doi: 10.1098/rsif.2016.0999.
5. Stanojevic V, Habener JF. Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:859-871. doi: 10.1016/j.beem.2015.10.002.
6. Carroll J, Chen J, Mittal R, Lemos JRN, Mittal M, Juneja S, Assayed A, Hirani K. Decoding the significance of alpha cell function in the pathophysiology of type 1 diabetes. *Cells* 2024;13:1914. doi: 10.3390/cells13221914.
7. Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:129-138. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00349-7.
8. Toren E, Burnette KS, Banerjee RR, Hunter CS, Tse HM. Partners in crime: Beta-cells and autoimmune responses complicit in type 1 diabetes pathogenesis. *Front Immunol* 2021;12:756548. doi: 10.3389/fimmu.2021.756548.
9. Anderson G. Type I diabetes pathoetiology and pathophysiology: Roles of the gut microbiome, pancreatic cellular interactions, and the 'bystander' activation of memory CD8+ T cells. *Int J Mol Sci* 2023;24:3300. doi: 10.3390/ijms24043300.
10. Cavalli E, Nicoletti GRP, Nicoletti F. A historical and epistemological review of type 1 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2025;14:4923. doi: 10.3390/jcm14144923.
11. Aamodt KI, Powers AC. The pathophysiology, presentation and classification of type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2025;27 Suppl 6:15-27. doi: 10.1111/dom.16628.
12. Beese SE, Price MJ, Tomlinson C, Sharma P, Harris IM, Adriano A, Quinn LM, Gada R, Horgan TJ, Maggs F, et al. A systematic review and network meta-analysis of interventions to preserve insulin-secreting beta cell function in people newly diagnosed with type 1 diabetes: results from randomised controlled trials of immunomodulatory therapies. *BMC Med* 2025;23:351. doi: 10.1186/s12916-025-04201-z.
13. Bisgaard Bengtsen M, Møller N. Mini-review: Glucagon responses in type 1 diabetes - a matter of complexity. *Physiol Rep* 2021;9:e15009. doi: 10.14814/phy2.15009.
14. Asadi F, Dhanvantari S. Pathways of glucagon secretion and trafficking in the pancreatic alpha cell: Novel pathways, proteins, and targets for hyperglucagonemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:726368. doi: 10.3389/fendo.2021.726368.
15. Brissova M, Haliyur R, Saunders D, Shrestha S, Dai C, Blodgett DM, Bottino R, Campbell-Thompson M, Aramandla R, Poffenberger G, et al. α cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes. *Cell Rep* 2018;22:2667-2676. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.032.
16. Brawerman G, Ntranos V, Thompson PJ. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes is independent of a senescence program. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:932516. doi: 10.3389/fendo.2022.932516.
17. Li Y, Zhu J, Yue C, Song S, Tian L, Wang Y. Recent advances in pancreatic alpha-cell transdifferentiation for diabetes therapy. *Front Immunol* 2025;16:1551372. doi: 10.3389/fimmu.2025.1551372.
18. Boeder SC, Thomas RL, Le Roux MJ, Giovannetti ER, Gregory JM, Pettus JH. Combination SGLT2 inhibitor and glucagon receptor antagonist therapy in type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2025;48:52-60. doi: 10.2337/dc24-0212.
19. Petersen MC, Jones KE, Markov AM, Salam M, Krutlova P, McKee AM, Bohnert KL, Adamson SE, McGill JB. Effect of dapagliflozin on blood and breath ketones during supervised insulin withdrawal in adults with type 1 diabetes: A randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2025;27:3124-3131. doi: 10.1111/dom.16324.
20. Delrue C, Speeckaert MM. Mechanistic pathways and clinical implications of GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes management. *Int J Mol Sci* 2024;25:9351. doi: 10.3390/ijms25179351.
21. Holter MM, Saikia M, Cummings BP. Alpha-cell paracrine signaling in the regulation of beta-cell insulin secretion. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:934775. doi: 10.3389/fendo.2022.934775.
22. Łaszczych D, Czernicka A, Łaszczych K. Targeting GABA signaling in type 1 diabetes and its complications- an update on the state of the art. *Pharmacol Rep* 2025;77:409-424. doi: 10.1007/s43440-025-00697-7.
23. Mick GJ, McCormick KL. The role of GABA in type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1453396. doi: 10.3389/fendo.2024.1453396.
24. Barakat H, Aljutaily T. Role of gamma-Aminobutyric acid (GABA) as an inhibitory neurotransmitter in diabetes management: mechanisms and therapeutic implications. *Biomolecules* 2025;15(3):399. doi: 10.3390/biom15030399.
25. Hill H, Lundkvist P, Tsatsaris G, Birnir B, Espes D, Carlsson PO. Long-term gamma-aminobutyric acid (GABA) treatment fails to regain beta-cell function in longstanding type 1 diabetes in a randomized trial. *Sci Rep* 2025;15(1):11530. doi: 10.1038/s41598-025-95751-y.
26. Li Y, Zhu J, Yue C, Song S, Tian L, Wang Y. Recent advances in pancreatic alpha-cell transdifferentiation for diabetes therapy. *Front Immunol* 2025;16:1551372. doi: 10.3389/fimmu.2025.1551372.
27. Asadi F, Gunawardana SC, Dolle RE, Piston DW. An orally available compound suppresses glucagon hypersecretion and normalizes hyperglycemia in type 1 diabetes. *JCI Insight* 2024;9:e172626. doi: 10.1172/jci.insight.172626.

28. Yosten GLC. Alpha cell dysfunction in type 1 diabetes. *Peptides* 2018;100:54-60. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.001.