

29 DE DICIEMBRE DE 05

Investigadores descubren cómo una dieta alta en grasas causa diabetes tipo 2

Unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto una relación molecular entre una dieta alta en grasas, dieta de estilo occidental, y el inicio de la diabetes tipo 2. Mediante estudios realizados en ratones, los científicos demostraron que una dieta alta en grasas interrumpe la producción de insulina, lo que da como resultado los signos clásicos de la diabetes tipo 2.

En un artículo publicado en número del 29 de diciembre de 2005, de la revista *Cell*, los investigadores informan que la anulación de un solo gen que codifica para la enzima glicosiltransferasa GnT-4a (GnT-4a) interrumpe la producción de insulina. Es importante destacar que los científicos demostraron que una dieta alta en grasas suprime la actividad de la GnT-4a y lleva a la diabetes tipo 2 debido a la falla de las células pancreáticas beta.

“Hemos descubierto una explicación mecánica de la falla de las células beta en respuesta a una dieta alta en grasas y a la obesidad, un disparador molecular que comienza la cadena de eventos que van desde la hiperglicemia a la resistencia a la insulina y a la diabetes tipo 2”, dijo Jamey Marth, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de California, en San Diego (UCSD). Marth y el primer autor Kazuaki Ohtsubo, en UCSD, realizaron los estudios en colaboración con investigadores de Kirin Brewery Co. Ltd., y de la Universidad de Fukui; ambas instituciones en Japón.

"Hemos descubierto una explicación
mecánica de la falla de las células beta en
respuesta a una dieta alta en grasas y a la
obesidad, un disparador molecular que
comienza la cadena de eventos que van desde
la hiperglicemia a la resistencia a la insulina y a
la diabetes tipo 2."

- Jamey D. Marth

El descubrimiento de la relación entre la dieta y la producción de insulina ofrece nueva información que podría ayudar al desarrollo de tratamientos que ataquen las primeras etapas de la diabetes tipo 2. En sus fases más tempranas, la enfermedad hace que fallen las células beta que segregan insulina que se encuentran en el páncreas, lo que lleva a niveles elevados de glucosa de sangre. A medida que progresa la enfermedad, las células beta que segregan insulina sobrecompensan por la elevación de glucosa en sangre y eventualmente bombean y sacan demasiada insulina. Esto lleva a la resistencia a la insulina y al establecimiento de la diabetes tipo 2.

En todo el mundo, más de 200 millones de personas tienen diabetes tipo 2 y cerca de 20 millones de personas en los Estados Unidos han sido diagnosticadas con el trastorno. Los nuevos estudios sugieren que las personas con una predisposición hereditaria a la diabetes tipo 2 podrían tener variaciones en el gen para la GnT-4a, dijeron los investigadores.

Marth y sus colegas iniciaron sus estudios esperando aprender más sobre la función de la glicosilación de proteínas en el páncreas. Se concentraron en la función de la GnT-4a, en parte, porque está altamente expresada en el páncreas. La GnT-4a es un tipo de enzima conocida como glicosiltransferasa, que une moléculas de tipo azúcar llamadas glicanos a las proteínas mediante un proceso llamado glicosilación. Los glicanos son esenciales para la función apropiada de muchas proteínas.

Se sabía que la GnT-4a mantenía los transportadores de glucosa en la superficie de células beta del páncreas. Esos transportadores, tales como el Glut-2, desempeñan una función crucial ya que permiten que la célula beta detecte cuánta glucosa hay en la sangre. El transporte de glucosa a través de la membrana celular y hacia el interior de las células beta pancreáticas activa la secreción de insulina.

Los nuevos estudios demostraron que en ausencia de suficiente enzima GnT-4a, Glut-2 carece de la unión de un glicano que se requiere para se exprese en la membrana celular. Sin ese glicano, Glut-2 deja la superficie

celular y se internaliza, donde ya no puede transportar glucosa al interior de la célula. A su vez, esta falta deteriora la secreción de insulina, lo que causa diabetes tipo 2 en ratones.

“Sin embargo, lo que realmente nos asombró fue que cuando alimentamos ratones normales con una dieta alta en grasas, observamos este mismo mecanismo de patogénesis con atenuación de niveles de la enzima GnT-4a, glicosilación reducida de Glut-2 y pérdida de expresión de Glut-2 en la superficie celular”, dijo Marth. “Este resultado podría explicar la pérdida de Glut-2 que se observa comúnmente en la diabetes tipo 2. Por ejemplo, el control transcripcional de expresión de GnT-4a podría ser la base de la patogénesis de la diabetes tipo 2 en la diabetes humana de inicio maduro en jóvenes (MODY, por sus siglas en inglés), y quizás en respuesta a la deficiencia en la señalización de leptina en ratones.

Además, variaciones en la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 podrían resultar de diferencias hereditarias en el gen que codifica para GnT-4a, lo que en última instancia podría afectar su nivel o actividad. Estos resultados podrían tener implicaciones clínicas importantes porque la expresión reducida de GnT-4a ha sido observada por otros investigadores en muestras de tejidos de seres humanos con diabetes. “Si se pudiera estimular de alguna forma la producción de esta enzima, se podrían producir animales, e incluso seres humanos, que fueran resistentes a la diabetes inducida por una dieta alta en grasas”, dijo Marth.

Para explorar tales posibles usos clínicos, Marth y sus colegas ahora están estudiando si la sobreexpresión del gen *GnT-4a* en ratones transgénicos los hace resistentes a la diabetes inducida por una dieta alta en grasas o por mutaciones en el factor transcripcional que causan MODY.

“Si nuestros resultados se pueden aplicar a los seres humanos, deberían darnos pistas importantes sobre la forma en la que se podría prevenir y tratar la diabetes tipo 2”, dijo.

A pesar de que una deficiencia de insulina puede causar diabetes, demasiada insulina también podría ser dañina, y se ha encontrado que la misma contribuye a la patogénesis de cáncer, de enfermedades cardiovasculares, de enfermedades ováricas y de la enfermedad de Alzheimer. “Podría ser que la supresión de la producción de insulina, en cierto grado, sea beneficiosa en tales trastornos y eso se podría lograr teóricamente al inhibir la glicosiltransferasa GnT-4a”, dijo Marth.