

05 DE DICIEMBRE DE 2003

Se necesita una nueva comprensión de las complejidades de la insulina para conquistar la diabetes

Importantes avances en la investigación de la transducción de señales han contribuido en gran medida a la comprensión de la compleja acción de la insulina que, cuando se estropea, puede llevar a la diabetes y a otros problemas de salud. Sin embargo, según el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Morris F. White, se necesita de más avances para integrar el creciente conocimiento con la fisiología humana, si se quiere conquistar la epidemia de diabetes que está aumentando en el mundo.

Es importante comprender las relaciones moleculares que existen entre la obesidad, la acción periférica de la insulina y la función de las células beta productoras de insulina, dijo White, quien se encuentra en el Centro de Diabetes Joslin y en la Facultad de Medicina de Harvard. White, autor de un artículo *Viewpoints* publicado en el número del 5 de diciembre de 2003, de la revista *Science*, sostiene que se necesita de una comprensión mucho mejor de las vías reguladoras de la insulina para distinguir entre las vías que pueden ser manipuladas para mejorar la salud y aquellas cuya manipulación pondría en peligro a la salud.

"El trabajo futuro debe resolver mejor la red de respuestas a la insulina que se generan en varios tejidos e intentar distinguir las respuestas que prolonguen la salud de las que podrían disminuirla."

— Morris F. White

La insulina, que es producida por las células beta del páncreas, es más conocida por su función en la regulación de los niveles de glucosa en la circulación sanguínea. Sin embargo, la señalización de la insulina también controla el crecimiento y el desarrollo embrionario, la reproducción y la regulación del apetito. La extensa influencia de la insulina y la vulnerabilidad de sus vías de señalización a la inhibición hacen que la comprensión de la señalización de la insulina sea una meta de investigación importante, indicó White.

La regulación incorrecta de estas vías puede llevar a una serie de trastornos sistémicos. El más reconocido de éstos, la diabetes, tiene dos formas básicas: la diabetes tipo 1 ocurre en niños y es causada generalmente por una carencia absoluta de insulina; y la diabetes tipo 2, que ocurría históricamente en la edad madura, pero aparece hoy con una frecuencia alarmante en niños y adolescentes. Es causada principalmente por la resistencia a la insulina de los tejidos y está muy asociada con la obesidad. Además, los defectos de la señalización de la insulina se han asociado con hipertensión, altos niveles de colesterol y de otros lípidos, enfermedades cardíacas, enfermedades renales, infertilidad femenina y neurodegeneración.

En su investigación, White y sus colegas han descubierto componentes de vías de señalización claves que son controladas por la insulina. Por ejemplo, identificaron proteínas que median la señalización de la insulina, que se conocen como proteínas substratos del receptor de insulina -IRS1 e IRS2-. Los investigadores han descubierto que IRS1 controla el crecimiento del cuerpo y la acción periférica de la insulina, mientras que IRS2 regula el crecimiento del cerebro, el control del peso corporal, la homeostasis de la glucosa y la fertilidad femenina. La rama IRS2 de la vía podría ser la pieza clave para comprender la asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la falla en las células beta que causa la diabetes tipo 2.

“Descubrimos que IRS2 no sólo media la acción de la insulina en los músculos, el hígado y el tejido adiposo, sino que también es esencial para la función de las células beta”, dijo White. “Fue una de las primeras veces que se reconoció que las mismas vías que fallan y provocan la resistencia a la insulina también son críticas en las células beta para la capacidad que éstas tienen de detectar la glucosa sanguínea y de secretar insulina. IRS2 nos proveyó de la conexión molecular para explicar por qué las células beta fallarían al mismo tiempo en el que se lleva a cabo la resistencia periférica a la insulina, y podría comenzar a explicar la diabetes tipo 2”.

Las funciones duales de las vías de la insulina en la regulación, el crecimiento y la supervivencia de las células beta que secretan insulina crean un “circuito cerrado” asombrosamente frágil, dijo White. “Ésta parece ser una forma totalmente incorrecta para que la naturaleza construya un sistema tan crítico”, dijo. “De la forma en la que está establecido, las células beta tienen un alto riesgo de fallar cuando son más necesarias para compensar la resistencia a la insulina —no pueden secretar más insulina, así que se desarrolla la diabetes—. Cuando se lo mira de esta manera, ya no es más un misterio por qué la diabetes tipo 2 es una enfermedad tan prevalente”, dijo White.

Incluso la complejidad de los receptores de insulina de la célula presenta enigmas científicos. La intrincación de los receptores se presenta porque, según el tejido en el cual se produce inicialmente el ARN mensajero para los receptores de la insulina, éste puede ser procesado de dos maneras diferentes, llevando a distintas formas de la proteína receptora. Una forma predomina en el feto y aparentemente fomenta el crecimiento normal, mientras que la otra predomina en adultos y funciona en las vías de señalización de la insulina normal en el músculo, el hígado, el tejido adiposo y el tejido cerebral. A

pesar de que se sabe mucho sobre estas dos formas del receptor, dijo White, se necesitan muchos más estudios para comprender cómo funcionan en el desarrollo normal y en las enfermedades. Por ejemplo, indicó, algunas formas de distrofia muscular están asociadas a la resistencia a la insulina debido a una inhabilidad de producir la forma del receptor correcta.

Otra laguna en la comprensión de los efectos de la insulina, dijo, reside en la relación entre la inflamación y la resistencia a la insulina. Cuando el proceso inflamatorio se activa correctamente, limita el daño causado por varias lesiones e infecciones, y la resistencia a la insulina que causa facilita la entrega de nutrientes que son necesarios para reparar la lesión. Pero la inflamación crónica debida al estrés ambiental, a la infección crónica o al envejecimiento también causa resistencia a la insulina que daña el cuerpo. Una parte importante de la investigación consiste en determinar si un mejor control de la inflamación crónica podría mejorar la acción y la producción de insulina, y si también podría ayudar a restaurar el control del apetito para reducir la obesidad.

“Es claro que las vías de señalización de la insulina, especialmente la función de IRS1 e IRS2 en muchos tejidos, son inhibidas por lo que llamamos citoquinas que favorecen la inflamación. Éstas son proteínas circulantes que se producen durante los procesos inflamatorios”, dijo White. “O, podrían ser producidas durante otras clases de estreses fisiológicos poco claros que surgen de una forma poco entendida a partir del envejecimiento, de la dieta o de otros factores del estilo de vida”. Dijo que es importante hacer notar que las investigaciones han encontrado que las sustancias que favorecen la inflamación son producidas por el tejido graso, sugiriendo aún más que la obesidad puede promover la diabetes.

La cercana asociación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la progresión hacia la diabetes tipo 2 es un problema de salud serio. El ejercicio y la pérdida de peso mejoran la acción de la insulina y reducen la demanda de insulina, revelando una primera línea de defensa que todos pueden utilizar en su lucha contra la diabetes, dijo White. Las drogas desarrolladas para que aumenten la señalización de la insulina al estimular la síntesis de IRS2 o promover su actividad podrían ser una metodología útil para combatir este problema de salud pública. Sin embargo, hay evidencias de que demasiada actividad de insulina puede ser perjudicial, así que “el trabajo futuro debe resolver mejor la red de respuestas a la insulina que se generan en varios tejidos e intentar distinguir las respuestas que prolonguen la salud de las que podrían disminuirla”, dijo.

Por ejemplo, dijo White, estudios en el gusano redondo *C. elegans* han revelado que el diseño genético de la resistencia a la insulina en los animales realmente aumenta el largo de vida, lo que contrasta con el hecho de que la resistencia a la insulina en organismos superiores causa una enfermedad que reduce el largo de vida.

“Así que tenemos que tener cuidado. Los estudios en el gusano también nos indican que demasiada señalización de insulina podría ser mala -por lo que en

seres humanos podría haber vías de señalización de insulina que si se activan completamente podrían, en realidad, causar enfermedades-”, dijo White. “La verdad yace en el medio. La restauración de la acción de la insulina en personas con diabetes tipo 2 podría ser un arma de doble filo. Ahora, en realidad, necesitamos determinar qué vías mejorarán la salud, de otra manera podría ser que continuemos como hasta ahora y aceleremos la acción de la insulina causando daño”, dijo.