

12 DE FEBRERO DE 2004

Investigadores identifican nueva causa de resistencia a la insulina

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han relacionado la causa de la resistencia a la insulina en los descendientes de pacientes con diabetes tipo 2 con anomalías en sus mitocondrias, que son las “centrales energéticas” de la célula”.

Las mitocondrias son responsables de quemar los ácidos grasos. La debilitación de la función mitocondrial causa acumulación de grasas y ácidos grasos dentro del músculo que puede producir resistencia a la insulina, la cual a su vez puede contribuir al desarrollo de diabetes en etapas posteriores de la vida.

"Estos nuevos resultados identifican nuevos blancos de ataque potenciales para drogas que podrían tratar o prevenir la diabetes tipo 2."

— **Gerald I. Shulman**

Los investigadores, conducidos por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Gerald I. Shulman, quien también es profesor de medicina y fisiología en Yale, publicaron sus resultados en el número del 12 de febrero de 2004, de la revista *New England Journal of Medicine*.

“Antes de este trabajo, era bastante claro que la resistencia a la insulina era la mejor forma de predecir el desarrollo de la diabetes tipo 2; y la acumulación de lípidos en los músculos se correlacionaba mucho con la resistencia a la insulina”, dijo Shulman. Se ha observado esta correlación en estudios de prevalencia, así como en personas jóvenes con antecedentes familiares de diabetes tipo 2, dijo.

La hormona insulina promueve el transporte de glucosa sanguínea hacia las células para la producción y el almacenaje energético. Las mitocondrias que se encuentran dentro de las células convierten la glucosa y los ácidos grasos en energía mediante la oxidación. La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando las células no responden a la insulina, lo que causa acumulación de glucosa en la sangre.

Para explorar el origen metabólico de la resistencia a la insulina, Shulman y sus colegas reclutaron a voluntarios jóvenes sanos que dieron positivo cuando se los analizó para la resistencia a la insulina y que eran descendientes de pacientes con diabetes tipo 2. También reclutaron a un segundo grupo que era el grupo de control de voluntarios que presentaban sensibilidad a la insulina que fueron agrupados por su edad, altura, peso y actividad física.

“Estos sujetos son candidatos ideales para realizar estudios que examinen los defectos más tempranos que llevan a la resistencia a la insulina, puesto que en contraposición con los pacientes con diabetes, son jóvenes, delgados, sanos y con pocas probabilidades de tener otros factores que podrían causar resistencia a la insulina y complicar los resultados”, escribieron los autores en *New England Journal of Medicine*.

Estudios adicionales en los que se utilizó una técnica llamada espectroscopia de resonancia magnética (RM) de protón, confirmaron que las células musculares de los sujetos que eran resistentes a la insulina, contenían de hecho niveles más altos de grasa en su interior. Estudios anteriores de Shulman y sus colegas habían demostrado que la grasa intramuscular interfiere con las vías moleculares del interior de la célula que permiten la acción de la insulina. Para llevar a cabo la espectroscopia de RM, se utilizan campos magnéticos y pulsos de radiofrecuencia inofensivos para detectar y cuantificar las señales características de moléculas específicas.

Según Shulman, los investigadores tuvieron que distinguir entre dos causas posibles de acumulación adiposa en el músculo que podrían activar la resistencia a la insulina. “Ya sea había defectos en las células adiposas, llamadas adipocitos, en los cuales había una liberación creciente de ácidos grasos en las células musculares”, dijo Shulman. “Y/o, había un defecto en la función mitocondrial de las células musculares que generaría una disminución en el metabolismo de estos ácidos grasos. De este modo, diseñamos el estudio para analizar ambas posibilidades”.

Luego, los investigadores realizaron estudios metabólicos y de rastreo que podrían revelar detalladamente si los descendientes de pacientes con diabetes, resistentes a la insulina, tenían defectos en el metabolismo de lípidos, o lipólisis, que podría explicar la resistencia a la insulina.

“Descubrimos que estos descendientes delgados y resistentes a la insulina -quienes tienen una alta probabilidad de desarrollar en el futuro diabetes tipo 2- tenían resistencia a la insulina en los músculos, pero no tenían ninguna anomalía perceptible en sus células adiposas cuando se los comparaba con los sujetos que eran sensibles a la insulina”, dijo Shulman.

Los investigadores, entonces, dirigieron su atención hacia las mitocondrias dentro de las células de los descendientes resistentes a la insulina, utilizando una técnica llamada espectroscopia de resonancia magnética de fósforo. Esta técnica puede revelar qué tan bien está funcionando la maquinaria de producción de energía de las mitocondrias para quemar grasas, para producir la molécula clave en el transporte de energía en la célula, el ATP rico en fósforo.

“Utilizando este método encontramos que los índices de producción de ATP en los músculos de descendientes resistentes a la insulina disminuían en un treinta por ciento cuando se los comparaba con sujetos normales”, dijo Shulman. Estudios adicionales de espectroscopia de RM de fósforo revelaron una reducción en la proporción de intercambio lento (oxidativo) de la fibra muscular comparado con el intercambio rápido (glicolítico) de la fibra muscular de los descendientes resistentes a la insulina. Estos datos sugieren que puede haber un gen heredado que haga que se produzcan menos mitocondrias en el músculo de los descendientes resistentes a la insulina, resultando en índices levemente más bajos de oxidación de ácidos grasos”, dijo.

Shulman y sus colegas ahora están realizando estudios en biopsias musculares para determinar si las debilitaciones mitocondriales se deben a defectos en las mitocondrias mismas o se deben a un número reducido de mitocondrias en las células de los sujetos.

“El otro objetivo de nuestra investigación es descubrir si es posible invertir estas anormalidades mediante el ejercicio”, dijo Shulman. “Está bastante aceptado que el entrenamiento aumentaría el contenido mitocondrial. Por ejemplo, se sabe que los corredores de maratones tienen más mitocondrias que los corredores de carreras cortas”. Estudios anteriores realizados por el grupo de Shulman establecieron que el ejercicio podría promover la activación de una enzima llamada quinasa AMP que puede llevar a un aumento del contenido de mitocondrias.

“Estos nuevos resultados identifican nuevos blancos de ataque potenciales para drogas que podrían tratar o prevenir la diabetes tipo 2. Además, estos datos pueden ayudar a llevarnos a una mejor comprensión de la base genética de la diabetes tipo 2”, dijo Shulman.