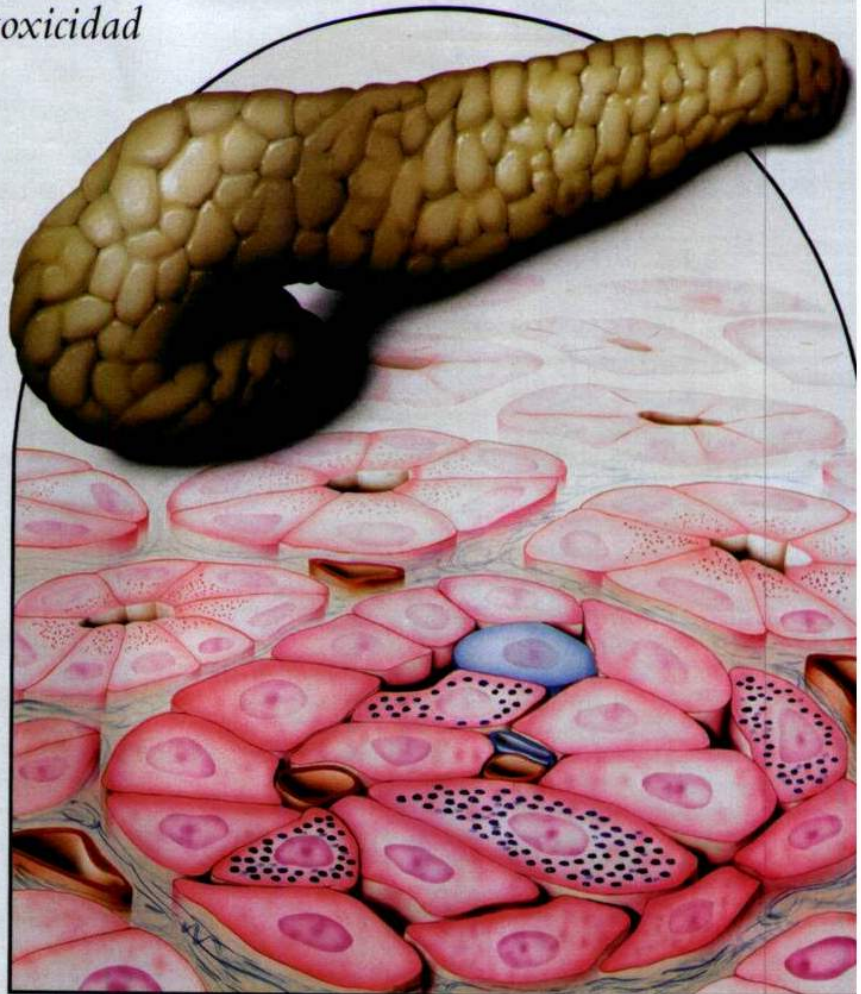


ÁMBITO FARMACÉUTICO
Bioquímica

Diabetes tipo 2

Cómo frenar la lipotoxicidad

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad heterogénea, cuyo origen reside en factores genéticos y ambientales. La resistencia a la insulina parece ser la característica principal de la DM2. Sin embargo, mientras haya un exceso de insulina compensatoria no habrá exceso de glucosa. Pero en la evolución natural de la enfermedad la secreción de insulina disminuye y es determinante en el proceso de glucotoxicidad y lipotoxicidad. En este trabajo se revisa la relación que hay entre las concentraciones de ácidos grasos libres (AGL) y la secreción de insulina, lo que explica el fenómeno de la lipotoxicidad.



¿Podríamos considerar la lipotoxicidad una nueva enfermedad? En cierto modo, parece que sí. Algunos investigadores coinciden en que se trata de una enfermedad reciente, vinculada a la epidemia de la obesidad y la diabetes. Y no se trata de una enfermedad genética, sino que se debe a los cambios en los hábitos alimentarios y conductuales de la denominada sociedad moderna. Nuestra sociedad tiende a dietas hipercalóricas, ricas en grasas e hidratos de carbono. A este hábito debemos añadir el sedentarismo en el trabajo e incluso en el ocio.

SANDRA TORRADES

BIÓLOGA.



Si entendemos el balance energético como una ecuación entre la ingesta y el gasto energético, actualmente podríamos considerar que nos encontramos ante una situación de balance energético positivo, es decir, consumimos más energía de la que necesitamos.

Este exceso de energía se acumula en forma de grasa, lo que lleva a la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes y otros factores como la hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares.

Si buscamos una explicación antropológica a este problema debemos recordar que, cuando los alimentos escaseaban, los individuos capaces de «extraer y almacenar» más energía de los pocos alimentos que conseguían eran los que tenían más posibilidades de sobrevivir. Es lo que los genetistas denominan una presión de selección positiva ante los genes responsables de acumular la energía.

Actualmente, los hábitos alimentarios se han modificado drásticamente, pero no nuestros genes (para ello se necesita el paso de varias generaciones). De este modo, en la interacción entre nuestros genes ahorradores de energía y los factores ambientales predominantes que facilitan el acceso a elevadas cantidades de energía se esconde la causa principal de esta epidemia de obesidad.

En otras palabras, parece que no estamos preparados genéticamente para la situación actual de exceso de nutrientes. Así, la lipotoxicidad no es más que el resultado de los efectos tóxicos de la grasa acumulada ante la incapacidad para disipar el exceso de energía ingerido.

Glucosa y ácidos grasos

Para entender el problema de la lipotoxicidad debemos recordar cómo funcionan el metabolismo normal de la glucosa y los AGL como monedas de intercambio de energía.

Cuando disminuyen los valores de glucosa, nuestro cuerpo dispone de mecanismos adaptadores que permiten la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía. El cerebro es una excepción, ya que sólo utiliza glucosa, aunque en casos extremos puede recurrir a los denominados cuerpos cetónicos como fuente de energía.

En general, cuando disminuyen los valores de glucosa, la mayoría de los tejidos utilizan los ácidos grasos, lo que facilita que la glucosa se reserve para el cerebro.

Cuando los valores de glucosa descienden de forma alarmante, es decir, en condiciones de hipoglucemia, el organismo activa un sistema de emergencia. A través de distintas hormonas se sintetiza glucosa en el hígado a partir de glucógeno, un polímero de moléculas de glucosa. Este proceso se conoce con el nombre de glucogénesis hepática.

Aunque el organismo está preparado para una disminución de los valores de glucosa, no lo está ante la si-

tuación contraria, es decir, ante el aumento alarmante de glucosa.

La insulina es la hormona encargada de regular la entrada de glucosa en determinados tejidos y facilitar su acumulación en el hígado y en los músculos, en forma de glucógeno. Si falta insulina, o es menos activa, la glucosa no entra en las células y se produce una hiperglucemia (altos valores de glucosa en sangre).

Diabetes mellitus tipo 2

El problema de los pacientes con DM2 es que normalmente son obesos. Si la insulina endógena actuara en ellos con plena normalidad, no presentarían valores de glucosa alterados.

En una primera fase de la enfermedad estos individuos obesos tienen los valores de insulina altos, mientras que los de glucosa son normales. Clínicamente serían pacientes obesos sin diabetes.

Pero, en una segunda fase, pueden presentar hiperglucemia, debido a que las células del páncreas no segregan la suficiente insulina para regular los valores altos de glucosa.

En otras palabras, aunque tienen más insulina que los individuos sanos, se produce una resistencia, ligada a la obesidad, y no se pueden regular los valores de glucosa.

En esta resistencia a la insulina reside el principal problema de la DM2. Los expertos desconocen la causa exacta de esta inactividad de la insulina, ya que actualmente, los estudios moleculares y genéticos no muestran ninguna alteración de la hormona ni de sus receptores.

En definitiva, puesto que los valores de insulina en una persona obesa, diabética o no, acostumbran ser elevados, los expertos creen que estos valores elevados de insulina mantienen los valores de glucosa normales. Cuando se produce la resistencia a la insulina ya no se puede controlar la hiperglucemia. Parece que los cambios en el tejido adiposo podrían ser la clave para entender la resistencia a la acción de la insulina.

Puesto que los valores de insulina en una persona obesa, diabética o no, acostumbran ser elevados, los expertos creen que estos valores elevados de insulina mantienen los valores de glucosa normales

ÁMBITO FARMACÉUTICO

Bioquímica

Prevención de la lipotoxicidad

Para prevenir la lipotoxicidad se han diseñado 3 estrategias. En primer lugar, disminuir la ingesta de AGL e hidratos de carbono. En segundo lugar, aumentar la capacidad de almacenamiento de tejido adiposo. Y en tercer lugar, metabolizar los AGL para que no se almacenen.

Dieta

La primera estrategia, disminuir la ingesta de AGL e hidratos de carbono, atañe a la dieta. Si se disminuye la ingesta de nutrientes se evita el exceso de grasa, así se previene la lipotoxicidad y se mejora la resistencia a la insulina. Por eso a los pacientes obesos con DM2 se les aconseja perder peso.

Terapia farmacológica

La segunda consiste en aumentar la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo y multiplicar el número de adipocitos. Parece que la resistencia a la insulina se debe particularmente al

tamaño de los adipocitos y no al número. Por eso, si se puede distribuir la misma cantidad de grasa entre un mayor número de adipocitos, se puede disminuir la resistencia a la insulina y mejorar la diabetes. Para ello se utiliza la terapia con tiazolidinedionas.

Ejercicio

Finalmente, la tercera opción, metabolizar los AGL para que no se almacenen, consiste en potenciar la oxidación de los AGL en las mitocondrias para evitar su acumulación en las células. Cuando un AGL entra en el músculo, las mitocondrias lo emplean para sintetizar trifosfato de adenosina (ATP), la moneda de cambio energético.

Ante un exceso de AGL, las mitocondrias podrían encontrarse con dificultades para oxidarlos. Para evitarlo se podría reforzar la capacidad oxidativa de la mitocondrias, pero ¿cómo hacerlo? Pues la forma más sencilla es hacer ejercicio. ■

Función endocrina del tejido adiposo

El tejido adiposo no es un simple órgano que acumula grasas, sino que tiene una función endocrina muy importante; comunica al cerebro el estado de las reservas energéticas mediante mensajeros hormonales como la leptina. Además, tiene un metabolismo muy intenso, regulado por otras hormonas capaces de modificar la sensibilidad de la insulina, no sólo en el propio tejido adiposo, sino también en el sistema muscular o en el hígado.

En ausencia de insulina se inhibe la formación de lípidos, es decir, la lipogenia, y se acentúa el proceso contrario, la lipólisis o degradación de los AGL y glicérol desde el tejido adiposo hacia el torrente sanguíneo. Este proceso se da en situaciones de ayuno o pérdida de peso en dietas hipocalóricas, ya que descienden los valores de insulina.

Por el mismo motivo, en estados de resistencia a la insulina o DM2, disminuye la capacidad del tejido adiposo de almacenar grasas.

Para entender cómo se produce la lipotoxicidad en una persona obesa, debemos entender cómo funciona el tejido adiposo en el desarrollo de la obesidad. Inicialmente, el tejido adiposo consta de pequeños adipocitos (células del tejido adiposo) y células preadipocíticas (células precursoras de los adipocitos). Estos adipocitos tienen la capacidad de aumentar su tamaño y con

ello el conjunto del depósito de grasa. Cuando alcanzan un determinado tamaño se produce una señal que indica la necesidad de generar nuevos adipocitos.

A medida que progresa la obesidad, estos adipocitos crecen hasta llegar a una situación de hipertrofia. En esta situación límite, el tejido adiposo llega a su máxima expansión, puesto que también está constituido por un número extra de células adiposas que han llegado, de igual modo, a su máxima expansión.

En este momento, el tejido adiposo segrega determinadas hormonas (como la leptina) y se hace resistente a la insulina. En consecuencia, no puede almacenar más AGL y aumenta el número de AGL circulantes en sangre, y se llega a un estado de lipotoxicidad.

¿Pero dónde se almacenarán estas grasas que no pueden depositarse en el tejido adiposo? Se acumulan en el sistema muscular, en el hígado, en el corazón, e incluso en las células betapancreáticas, y producen resistencia a la insulina.

De este modo, la acumulación de grasa fuera del tejido adiposo desencadena una reacción lipotóxica, que se manifiesta con esa resistencia a la insulina, además de facilitar la destrucción de los tejidos afectados a partir de un proceso de muerte celular controlada, proceso conocido como apoptosis. Es decir, los valores elevados de AGL contribuyen directamente a la fisiopatología de la DM2 a través del mecanismo de la lipotoxicidad.

La lipotoxicidad obstruye el metabolismo de la glucosa

Algunos investigadores creen que el grado de resistencia a la insulina depende de cada órgano. Creen que, en una primera etapa, el paciente obeso tiene problemas de resistencia en el tejido adiposo, pero no en el sistema muscular, en el hígado o en el corazón. En una segunda etapa, los AGL se depositan en esos órganos, sensibles a la acción de la insulina, y producen lipotoxicidad. Con el tiempo, hay más resistencia a la insulina.

Parece que el efecto de la lipotoxicidad en las células betapancreáticas podría impedir la secreción de insulina. Los factores desencadenantes de un síndrome diabético en estado avanzado de lipotoxicidad serían la mayor resistencia a la insulina y una menor secreción de insulina por parte del páncreas.

Esta lipotoxicidad causa defectos en la cascada de episodios que ocurren después de activar los receptores de la insulina. Se inhibe el transporte de la glucosa hasta el músculo y se reduce la síntesis de glucógeno y la metabolización de la glucosa (el ciclo que se conoce como glucólisis). De este modo, los AGL pueden obstruir el metabolismo de la glucosa.

De todos modos, aunque no se revisa en este trabajo, es importante tener en cuenta que la lipotoxicidad, junto con la más conocida glucotoxicidad (efectos adversos que produce la hiperglucemia crónica sobre estructuras celulares y sus funciones), participa en la patogenia y evolución de la DM2.

Los valores moderados y altos de glucosa que se mantienen en el tiempo inducen resistencia a la insulina y disminución progresiva de la secreción de ésta.

Ambos procesos, glucotoxicidad y lipotoxicidad, interactúan e intensifican los daños estructurales y funcionales de las células betapancreáticas y el resto de órganos sensibles a la insulina. De ahí que algunos autores hablen de glucolipotoxicidad, que parece que traduce de forma más fiel la realidad del proceso deletéreo crónico de la diabetes. Y más aún si se tiene en cuenta que la DM2 es una enfermedad tanto del metabolismo de los hidratos de carbono como del de las grasas.

La relación entre la lipotoxicidad y la secreción de insulina está aún en entredicho, pero hay evidencias que permiten establecer que los valores altos de AGL y triglicéridos, de forma crónica, disminuyen la secreción de insulina al estímulo con la glucosa

Conclusión

Para frenar el desarrollo y evolución de la DM2, y con ello la lipotoxicidad, parece que es necesario realizar un control estricto de las medidas farmacológicas y no farmacológicas, tanto de los hidratos de carbono como de los lípidos, en las diversas etapas que conducen a la diabetes y su posterior evolución.

Lipotoxicidad y resistencia a la insulina

Actualmente, se acepta la hipótesis que Randle postuló en 1963. Este investigador demostró la relación entre lipotoxicidad y resistencia a la insulina.

Parece que el aumento de los AGL promueve su captación y oxidación por parte de los distintos tejidos, y se usan como fuente de energía en competencia con la glucosa.

Además, parece que los AGL reducen la afinidad de la insulina a sus receptores, de manera que disminuye la acción de aquélla en los tejidos insulinosensibles y se favorece, así, la resistencia a la insulina.

Lipotoxicidad y secreción insulínica

La relación entre la lipotoxicidad y la secreción de insulina está aún en entredicho, pero hay evidencias que permiten establecer que los valores altos de AGL y triglicéridos, de forma crónica, disminuyen la secreción de insulina al estímulo con la glucosa.

Aún no está claro el mecanismo mediante el que los AGL producen una menor secreción de insulina, pero se han presentado distintas hipótesis, como una menor actividad de los transportadores de glucosa y algunos cambios en las vías metabólicas normales de los lípidos. ■

Bibliografía general

- Durruty P, García de los Ríos M. Glucotoxicidad y lipotoxicidad: factores en la patogénesis y evolución de la diabetes tipo 2. Rev Med Ch. 2001;6. [consultado 7-1-2005]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872001000600013&script=sci_arttext&tlng=es
- Medina-Gómez G, Lelliot CH, Vidal Puig A. Lipotoxicidad y diabetes. Investigación y Ciencia. 2004;11:58-65.
- Támez E, Gómez MD, Támez AL, Hernández MI. Lipotoxicidad en la diabetes mellitus tipo 2. Medicina Interna de México. 2004;20(5):341-3.