

Una trama que subyace en la diabetes

Al cabo de veinte años, develan en el marco de un proyecto las conexiones existentes entre la alimentación y la resistencia a la insulina en el organismo

Maria Guimarães

El médico Mario Saad, de la Universidad de Campinas (Unicamp), desmenuza desde hace veinte años el funcionamiento bioquímico de organismos que desarrollan diabetes tipo 2. Y así descubrió que la genética quizá sea la parte menos importante. “Somos lo que comemos, menos la cantidad de ejercicio que hacemos, además del tipo de bacterias que tenemos en el intestino”, resume. Una buena máxima, tal como admite, para un médico que puede de este modo aconsejarles a los pacientes un estilo de vida que los proteja contra la enfermedad –que afecta a 350 millones de personas en el mundo todo y causa problemas tales como obesidad, riesgo de amputaciones e incluso la muerte– o disminuya su progresión.

Pero no se trata de un invento para convencer a los pacientes: la convicción de que el ambiente externo y las bacterias intestinales sobrepujan la protección genética en el surgimiento de la obesidad y la diabetes se funda en una sólida investigación. El grupo de Saad reveló, en un artículo publicado en diciembre de 2011 en *PLoS Biology*, que la población bacteriana inherente a cualquier intestino humano, aparte de aportar beneficios para la digestión, también puede contribuir a la resistencia a la hormona insulina por parte de las células, la condición precursora de la diabetes. Cuando el problema se instala, la insulina –aun cuando esté presente en altas concentraciones– deja de poder ordenarles a las células de los músculos y de otros tejidos que extraigan la glucosa de la sangre para almacenarla o transformarla en energía. En experimentos con ratones, el equipo de





El azúcar, un villano cuando se lo consume en exceso, debe extraerse de la sangre

la Unicamp verificó que el problema puede ocasionarse debido a una proporción atípicamente alta de bacterias del filo Firmicutes, un grupo que reúne a decenas de especies y que, junto a otros grupos de bacterias, constituye la microbiota intestinal. Estos resultados, que forman parte del doctorado de la bióloga Andrea Caricilli, llamaron tanto la atención que, durante los cuatro meses posteriores a su publicación, se registraron más de 13.500 ingresos al sitio *web* de la revista.

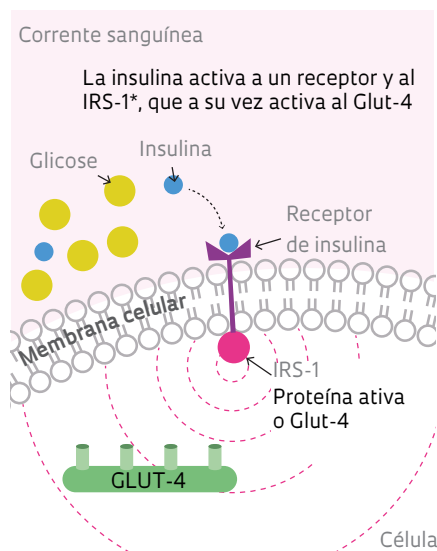
“La microbiota intestinal no es la única causa de diabetes y obesidad, ni tampoco debe ser, probablemente, la más importante”, comenta Saad. “Pero hemos constatado que la misma contribuye a generar una inflamación en el tejido adiposo que da inicio a un proceso de aumento anormal de peso, que después se perpetúa”. Las firmicutes parecen facilitar el paso a través de la pared del intestino de moléculas que se sueltan cuando otras bacterias se rompen. Son los lipopolisacáridos (LPS), compuestos por azúcares y grasas que activan en el resto del organismo señales bioquímicas que, a su vez, disparan la acción del sistema inmunológico, ocasionando una inflamación subclínica (no acusada por síntomas) típica de los obesos. Cuando la obesidad se instala, alteraciones en la pared del intestino aumentan aún más la permeabilidad a los LPS, reforzando la reacción inmunológica que, en las células del hígado, los músculos y el tejido adiposo, también desencadena la resistencia a la insulina y refuerza así la conexión entre la diabetes y la obesidad.

La protagonista de la historia es una proteína de la familia de los receptores celulares *toll-like* (TLR), que identifican moléculas extrañas al organismo y estimulan la reacción del sistema inmunológico. En este caso, los experimentos se realizaron con ratones sin TLR-2. En un experimento llevado a cabo por investigadores de Canadá y Suiza, dichos ratones, criados en ambiente estéril, no engordaban ni desarrollaban diabetes, aun con una dieta hipercalórica. En tanto, en el laboratorio de Saad sucedió lo contrario: los animales se volvieron obesos y diabéticos, aun al recibir la misma alimentación que otros roedores. La diferencia estaba en el ambiente, que no era esterilizado –una situación más semejante a la de la mayor parte de los organismos que viven fuera de los laboratorios, humanos inclusive.

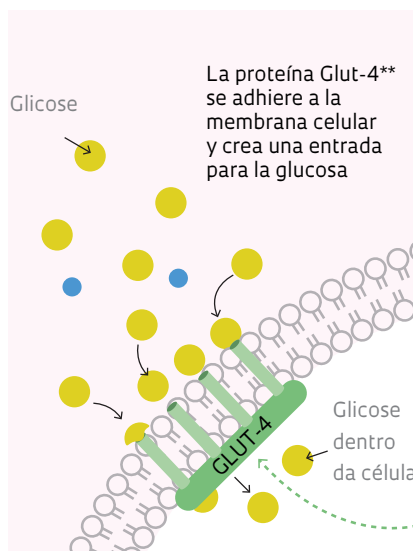
Los análisis genéticos de esos ratones revelaron una microbiota muy distinta, donde casi la mitad correspondía a bacterias Firmicutes. En otros animales, dicha proporción era del 14%. “Los receptores *toll-like* predisponen a la microbiota intestinal a uno u otro tipo de bacteria”, explica el médico, quien ya había arribado a resultados distintos con el

Cómo aprovecha los azúcares el organismo

Por medio de la insulina, el organismo captura la glucosa en el torrente sanguíneo y la convierte en energía o en grasa



* Sustrato del receptor de insulina-1



** Transportador de glucosa-4

TLR-4. Cuando se los trató con antibióticos, los ratones volvieron a presentar una proporción normal de tipos bacterianos y recuperaron la función de la insulina. “Creíamos que íbamos a encontrar todas las respuestas en el Proyecto Genoma Humano, pero ahora debemos secuenciar el genoma de las bacterias para ver cómo interactúan con el organismo humano.”

REBELIONES INTERIORES

El aporte de las bacterias al desarrollo de la diabetes se parece a una acción de alienígenas invasores del cuerpo; pero estos microorganismos, a decir verdad, se ubican en un contexto mucho más amplio de control bioquímico del metabolismo del azúcar, que puede salir mal debido a una larga serie de motivos que nutren la carrera de Saad. “Lo que se sabía era que la insulina se encajaba en los receptores de las células y algo sucedía para causar un efecto biológico”, bromea al resumir el conocimiento de comienzos de los años 1990, época de su posdoctorado en el Centro Joslin de Diabetes, parte de la Escuela Médica de Harvard, Estados Unidos. Fue allí mismo, durante la estadía de este médico brasileño, que se identificó

el sustrato del receptor de insulina (IRS-1), el primer paso con miras a entender el mecanismo molecular de la resistencia a la hormona responsable del equilibrio de la glucosa en el organismo.

En parte, los defectos en ese mecanismo son los causantes de la diabetes tipo 2, aquella en que el páncreas produce una cantidad suficiente de insulina, pero que la misma no logra activar la maquinaria celular encargada de capturar la glucosa. Parte del problema se produce en los receptores de insulina de las células del cerebro, más específicamente en el hipotálamo. Problemas de señalización en esa parte del cuerpo pueden desregular el apetito, por ejemplo, lo que provoca una tendencia a comer sin límite. Lo que aparece en los días actuales como una falla de funcionamiento puede haber sido importante en la evolución del hombre, explica Saad. “El hambre y las epidemias causadas por enfermedades infecciosas, que fueron las grandes causas de muerte de nuestros ancestros, pueden haber seleccionado a los genes que favorecen el almacenamiento de energía y respuestas rápidas ante las infecciones”. La propia acumulación de grasa puede tomarse como un mecanismo

de defensa en caso de que falte alimento, tal como era común en los tiempos en que la especie humana vivía en las cavernas. Pero en la actualidad el organismo mantiene la orden de comer mucho, aunque no siempre sea escasa la comida.

Lo más grave es que la orden para almacenar termina volviéndose crónica, en parte porque los mecanismos van mucho más allá de lo que sucede en el cerebro, según mostró en el transcurso de los años el trabajo del equipo de Saad, que actualmente involucra a grupos liderados por los investigadores Lício Velloso y José Barreto Carneiro, también de la Unicamp. Tal como sucede en el hipotálamo, en un plazo de diez días las células de los músculos se vuelven resistentes a la insulina en ratones que reciben una dieta rica en grasas. A continuación, el problema afecta al hígado y a los vasos sanguíneos, también dañados por los altos niveles de glucosa circulante. Pero no basta con los excesos de las comilonas de Navidad o unas vacaciones gastronómicas para que la incapacidad de responder a la hormona y capturar glucosa en la sangre se propague más y afecte al tejido adiposo, formado por células especializadas en acumular grasa. Para eso, los ratones de los experimentos en el laboratorio de la Unicamp tardaron cinco meses con la dieta que simula los malos hábitos occidentales, con alto consumo calórico. De allí surge la obesidad a menudo asociada a la diabetes.

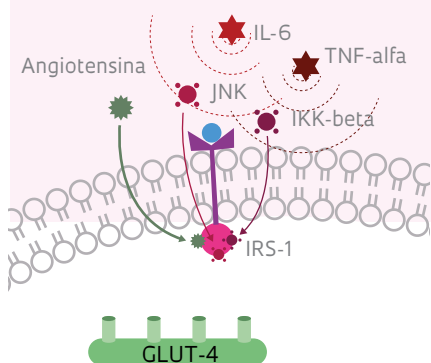
La obesidad, tal como los estudios lo refuerzan cada vez más, es un factor importante que actúa de diversas formas en el desarrollo de la diabetes. Uno de esos nexos es el angiotensinógeno elaborado en las células adiposas. Esa proteína es precursora de la angiotensina, una molécula que desempeña una función central en el control de la presión arterial. En 1995, durante su posdoctorado con Saad, Lício Velloso se abocó al problema y terminó develando que la angiotensina también se erige en obstáculo para la acción de la insulina, mediante alteraciones en la IRS-1. Quedaba así establecida una conexión clara entre la obesidad, la diabetes y la hipertensión, un trío que suele ir de la mano. Más que eso: el grupo mostró también –en el trabajo de Carla Carvalho, otra posdoctoranda– que ciertas drogas antihipertensivas que reducen los tenores de angiotensina también contribuyen al mejor funcionamiento de

¿En dónde surge la diabetes?

Son diversos los orígenes de la resistencia a la insulina

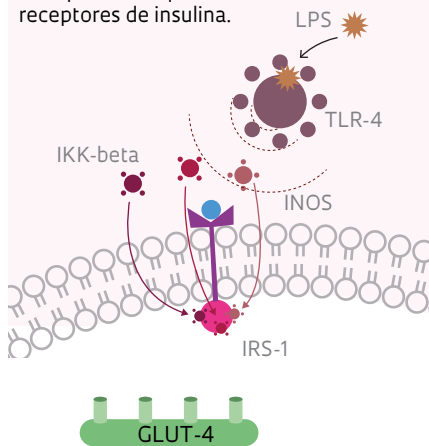
TEJIDO ADIPOSO

Factores inflamatorios (IL-6 y TNF-alfa) activan proteínas que perjudican el funcionamiento de la IRS-1. La angiotensina contribuye a la desactivación de los receptores.



INTESTINO

Los LPS* liberados por bacterias activan al TLR-4**, que a su vez activa a las proteínas que alteran a los receptores de insulina.



* Lipopolisacáridos ** Receptor toll like

la insulina, lo cual genera una mejoría en el cuadro de diabetes. La importancia de este descubrimiento lejos estuvo de pasar desapercibida para la comunidad científica. Fue divulgada en 1996 en *PNAS* y actualmente es el artículo del grupo de Saad más citado en publicaciones académicas.

Las células de grasa también se caracterizan por erigirse en escenarios de embates del sistema inmunológico que generan la inflamación característica de los obesos. “‘Usted padece un ligero cuadro inflamatorio’ podría ser una forma políticamente correcta de decirle a un paciente que está obeso”, bromea Saad. El investigador detalla que el tejido adiposo produce citocinas –factores inflamatorios tales como la interleucina-6 y el TNF-alfa– que atraen a los macrófagos, las células del sistema inmunológico responsables de acabar con las partículas invasoras mediante fagocitosis (en términos genéricos, devoran y digieren a esos visitantes indeseados). Pese a no causar alteraciones de temperatura detectables ni dolor, síntomas comunes en las reacciones inflamatorias, estas sustancias activan las enzimas JNK y IKK-beta, que a su vez alteran la configuración de la IRS1. Otro factor que causa resistencia a la insulina.

Al revelar que esas relaciones nunca son lineales y que el organismo funciona como una red altamente compleja, esas enzimas –al igual que el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)– también se activa por la acción de las proteínas de la membrana celular TLR-4. Éstas, a su vez, responden a los lipopolisacáridos que libera la microbiota intestinal dominada por Firmicutes, aquella misma que contribuye a la obesidad y la diabetes. El grupo de la Unicamp demostró el protagonismo del TLR-4 en experimentos con ratones mutantes en los cuales el receptor para esta proteína no es funcional: esos animales podían comer hasta el empacho con una alimentación grasosa, que ni así engordaban. Exactamente lo contrario sucedió en el mismo laboratorio, años después, con animales mutantes para el TLR-2. El LPS, aun cuando se produjera en grandes cantidades, no ocasionaba problemas. Esa importancia del TLR-4 en la conexión entre dietas llenas de fritangas y el desarrollo de diabetes formó parte del trabajo doctoral de Daniela Tsukumo. Publicados en 2007

en *Diabetes*, los resultados le redituaron al grupo de Saad una de sus publicaciones más citadas en artículos científicos.

La revelación de ese papel de los receptores de la familia *toll like* es importante para la comprensión del funcionamiento de la enfermedad, pero aún no alcanza para originar terapias destinadas a controlar la diabetes. “Un bloqueador de TLR-4 puede ayudar, pero, como esa molécula tiene una función importante en el control de infecciones, no podemos bloquearla por completo”, explica Saad. Por ahora, el médico celebra una realización más simple, pero que aporta un alivio real a los pacientes: una pomada a base de insulina que acelera la cicatrización y así reduce los riesgos de amputación comunes en casos avanzados de diabetes. Su descripción saldrá pronto publicada en *PLoS One*.

Saad compara esta intrincada trama con el poema “Verdad”, de Carlos Drummond de Andrade. La verdad siempre se divide en mitades que no se encajan perfectamente. Cada persona que la busca accede tan sólo a una de esas mitades y, de intentar elegir la más bella, nunca podrá hacer una elección imparcial. Al no conformarse, el médico (también de Minas Gerais) sigue encajando las piezas de la verdad que componen el metabolismo de la diabetes para encontrar, quizá algún día, nuevas soluciones. ■

Proyectos

1. Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina en el hipotálamo y en tejidos periféricos – nº 2001/03176-5 (2002-2006); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinador** Mario José Abdalla Saad –FCM/ Unicamp; **Inversión** R\$ 1.116.696,66.
2. Instituto Nacional de Obesidad y Diabetes – nº 2008/57952-5 (2009-2014); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinador** Mario José Abdalla Saad –FCM/ Unicamp; **Inversión** R\$ 3.241.614,71.

Artículos científicos

1. VELLOSO, L. A. *et al.* Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *PNAS*. v. 93, n. 22, p. 12490, 1996.
2. TSUKUMO, D. M. L. *et al.* Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. v. 56, n. 8, p. 1986-98, 2007.
3. CARICILLI, A.M. *et al.* Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR2 knockout mice. *PLoS Biology*. v. 9, n. 12, e1001212, 2011.

De nuestro archivo

La obesidad que termina en diabetes Edición nº 82 – diciembre de 2002; *Una dieta de alto riesgo* Edición nº 140 – octubre de 2007; *Conexiones viscerales* Edición nº 193 – marzo de 2012.