

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume **10**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2002**

Artículo:

El eje adipó-pancreático: Hacia un nuevo enfoque terapéutico para prevenir la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Artículo de revisión

El eje adipo-pancreático: Hacia un nuevo enfoque terapéutico para prevenir la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2

Raúl Bastarrachea-Sosa,* Hugo Laviada-Molina, ** Ildefonso Machado-Domínguez***

- * Jefe del Departamento de Nutrición y Metabolismo de la Secretaría de Salud del Estado de Yucatán, Hospital O'Horán, Mérida, Yucatán.
** Jefe del Departamento de Nutrición Humana y Trastornos Metabólicos, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.
*** Diplomado en Nutrición Clínica y Obesidad, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia:

Dr. Raúl Bastarrachea-Sosa
Av. Colón No. 203-A x 26 y 28,
Colonia García Ginerés
Mérida, Yucatán, México CP 97070
Teléfono y Fax: 99-25-75-75
E-mail: ivavla@sureste.com

Fecha de recepción: 02-Julio-2002
Fecha de aceptación: 13-Agosto-2002

Resumen

Las proteínas transportadoras de ácidos grasos intracelulares (FABPs por sus siglas en inglés) son una familia de pequeñas proteínas citoplasmáticas, expresadas con alta especificidad para cada tejido, cuya función es unirse y transportar una sola molécula de ácido graso.

La proteína aP2 es un miembro de esta familia, y se expresa a niveles elevados en los adipocitos. Es una proteína intracelular cuya función es unirse y transportar ácidos grasos a través del citosol acuoso en dichas células. Trabajos recientes han indicado que podría existir un papel *in vivo* importante de esta proteína sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

Estudios recientes han podido demostrar que ratones deficientes en aP2 parecen estar protegidos de desarrollar resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en modelos de obesidad inducida por una dieta alta en grasas. Los ratones deficientes en aP2 desarrollaron obesidad secundaria a la dieta pero, a diferencia de sus controles, no desarrollaron resistencia a la insulina o diabetes tipo 2. Esta protección en desarrollar resistencia a la insulina secundaria a obesidad en ausencia de aP2, parece sugerir que el metabolismo de los ácidos grasos en el adipocito podría ser un componente crítico de los mecanismos que dan lugar al desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

También revisaremos la evidencia que apoya la existencia de un eje adipo-pancreático cuyo mecanismo de acción depende de la presencia de aP2. La consecuencia de estos hallazgos radica en que la inhibición de aP2 podría dar lugar a un enfoque de intervención farmacológica promisoria con potenciales indicaciones hacia el tratamiento o, mejor aún, la prevención de la aparición de la diabetes tipo 2 en obesos.

Palabras clave: Proteínas transportadoras de ácidos grasos, aP2, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, eje adipo-pancreático.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 128-134.

Abstract

The intracellular fatty acid binding proteins (FABPs) are a family of small cytoplasmic proteins that are expressed in a highly tissue-specific manner and can bind a single fatty acid molecule. The aP2 protein is a member of this family, expressed at high levels in the adipocytes. aP2 is an intracellular protein which functions in binding, shuttling and trafficking fatty acids through the aqueous cytosol in the adipocyte. Recent work has indicated an important in vivo role for this protein in lipid and glucose metabolism.

Recent studies have also indicated that mice deficient for aP2 were shown to be protected from development of insulin resistance and hyperinsulinemia in a high fat diet-induced obesity model. The aP2-deficient mice developed dietary obesity but, unlike control mice, they did not develop insulin resistance or type 2 diabetes. This protection from developing insulin resistance due to diet-induced obesity in the absence of aP2, suggests that adipocyte fatty acid metabolism is a critical component of the mechanism leading to insulin resistance and type 2 diabetes.

We will also provide support for the existence of an adipo-pancreatic axis, the proper action of which relies on the presence of aP2. Consequently, inhibition of aP2 is a promising therapeutic approach with potential indications for the treatment, or much better, for the prevention of the development of type 2 diabetes in the obese.

Key words: Fatty acid binding proteins, aP2, insulin resistance, type 2 diabetes, adipo-pancreatic axis.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 128-134.

INTRODUCCIÓN

Las anormalidades metabólicas detectadas en la diabetes tipo 2 son el resultado de una profunda resistencia a la insulina principalmente por parte de las células musculares, hepáticas y adiposas, así como de una secreción inadecuada de insulina debido a una falla de las células beta pancreáticas, alterando los caminos oxidativos y no oxidativos de la glucosa. Esta enfermedad está usualmente asociada con otras condiciones co-mórbidas, incluyendo enfermedades microvasculares y macrovasculares. El objetivo primario en el tratamiento de la diabetes tipo 2 es normalizar el metabolismo de la glucosa para evitar las complicaciones macro y microvasculares a largo plazo asociadas con la carencia de control glicémico.¹

Más del 80% de los individuos con diabetes tipo 2 son obesos.² La obesidad es la enfermedad nutricional más común. El exceso de tejido adiposo corporal es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de diabetes tipo 2 y estados patológicos asociados como la dislipidemia, la hipertensión y la aterosclerosis.^{3,4}

La obesidad y la diabetes tipo 2 frecuentemente ocurren juntas. Un gran número de estudios han demostrado que la obesidad es un determinante factor de riesgo para el desarrollo ulterior de la diabetes tipo 2. Ambas comparten el síndrome de resistencia a la insulina. Muchos autores han concluido que el paciente obeso y el 80% de diabéticos tipo 2 presentan una alteración bioquímica similar, resistencia a la insulina y una fuerte predisposición genética a la enfermedad. Estas observaciones han llevado a considerar a la obesidad como un estado prediabético.⁵⁻⁷

Aunque los defectos principales de la diabetes tipo 2 son claros, todavía no está bien comprendido cómo una masa de grasa expandida y en expansión da como resultado resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria. Factores causales probables para trastornos inducidos por la obesidad son un aumento de las moléculas de lípidos, como por ejemplo, cadenas largas de ácidos grasos libres (AGL). Parece ser que el papel sistémico de los AGL en el desarrollo de la diabetes tipo 2 ha quedado demostrado, ya que su elevación induce a una resistencia periférica a la insulina tanto en seres humanos como en modelos de roedores en un lapso de 8 a 10 horas. Así mismo, se ha podido demostrar que la elevación de ácidos grasos libres en la circulación sistémica influye en la secreción insulina desde las células beta de los islotes pancreáticos.⁸⁻¹⁰

FUNCIONES DE LA PROTEÍNA AP2

Los ácidos grasos son combustibles metabólicos importantes y pueden también funcionar como moléculas de

señalización fisiológica. La proteína transportadora de ácidos grasos en el adipocito denominada aP2, es una proteína intracelular de 14.6 kDa y miembro de la familia de proteínas transportadoras de ácidos grasos intracelulares denominadas FABPs por sus siglas en inglés (Fatty Acid Binding Proteins). Se expresan en altos niveles en el citosol de adipocitos del tejido adiposo blanco y pardo y son pequeñas proteínas citoplasmáticas. Como la mayoría de los FABPs, la aP2 puede unirse y transportar una molécula simple de ácido graso, con afinidad similar para cadenas largas de ácidos grasos saturados e insaturados, o sea, para ácidos grasos libres en general (AGL). Aun cuando su estructura proteica, su unión a otros elementos para formar complejos mayores y sus propiedades de transferencia han sido estudiadas a fondo en sistemas libres de células, la comprensión de las funciones biológicas del aP2 ha permanecido incompleta al nivel celular e *in vivo*. Las funciones propuestas de aP2 y otras FABPs incluyen el transporte de AGL a través del citosol acuoso y amortiguamiento para evitar efectos detergentes adversos de los AGL sobre las membranas lipídicas. Parece ser que esta proteína aP2 tiene un papel muy importante *in vivo* en el metabolismo lipídico y de la glucosa. Se ha podido determinar que es una isoforma de la familia genética de las FABPs exclusiva del adipocito y parece funcionar uniéndose y transportando ácidos grasos dentro de la célula grasa, tales como ácido oleico y retinoico, entre otros.^{11,12}

Experimentos recientes efectuados en el Departamento de Nutrición de la Escuela de Salud Pública de Harvard, conjuntamente con el Departamento de Biología de la Universidad de California (La Jolla), y el Departamento de Genética de Columbia University en Nueva York, dieron como resultado la creación de una mutación en roedores del gen que produce la proteína aP2, bloqueando la expresión de la misma. Pudieron lograr la ausencia completa de la expresión de RNAm para aP2 en el tejido adiposo de estos ratones, creando mutantes homocigóticos aP2(-/-). La proteína aP2 fue también indetectable en el tejido adiposo de estos mutantes por análisis proteico inmunoblot.¹³

En condiciones normales de laboratorio, los ratones aP2(-/-) no presentaron diferencias significativas con respecto a sus compañeros de camada naturales (aP2+/+) y heterocigotos (aP2+/-) tanto en su crianza, como en su conducta o su desarrollo. Morfológicamente, el tejido adiposo de las tres clases de roedores resultó normal. La mayoría de los genes que específicamente se expresan en el tejido adiposo no exhibieron diferencias en sus patrones de expresión en los ratones aP2(-/-). Las curvas de crecimiento, peso corporal, y composición corporal, así como el metabolismo de lípidos y de la glucosa fueron también similares entre los animales aP2(-/-), aP2(+/-) y aP2(+/-)

+) . Únicamente se encontró una pequeña reducción en la cantidad de triglicéridos circulantes en los mutantes aP2(-/-). Ante la inexistencia de un fenotipo metabólico o morfológico obvio en los mutantes deficientes en aP2, los investigadores analizaron otras FABPs en tejido adiposo que pudieran estar compensando la capacidad de transportar ácidos grasos, encontrando que otra FABP denominada FAPB keratinocítica o *mal1*, fue expresada en cantidades muy escasas en los ratones normales aP2(+/+), en cantidades moderadas en los heterocigotos (+/-) y en grandes cantidades en los mutantes aP2(-/-). Los hallazgos indicaron que los mutantes deficientes en aP2 pueden mantener una fisiología relativa normal a expensas del aumento compensatorio de la FABP *mal1*.^{13,14}

La siguiente fase consistió en colocar a los ratones deficientes en aP2 y sus controles aP2(+/+) y aP2(+/-) en dietas hipercalóricas e hipergrasas, con el esperado resultado de cepas de roedores obesos. La primera observación fue que los mutantes deficientes en aP2 ganaron más peso que sus controles de camada naturales o heterocigotos. Así mismo, los roedores obesos deficientes en aP2, tuvieron cantidades más elevadas de ácidos grasos libres en plasma, pero una cantidad considerablemente menor de triglicéridos. Lo anterior podría indicar que los mutantes tuvieron mayor adiposidad y que la falta de aP2 no afecta negativamente la captación de ácidos grasos por el adipocito en sí, pero interfiere potencialmente con la síntesis de triglicéridos, su secreción o ambas condiciones.¹⁴

Los resultados bioquímicos sobre la homeostasis de la glucosa en las cepas obesas de mutantes aP2(-/-), en los heterocigotos aP2(+/-) y en los normales aP2(+/+) revelaron que los roedores obesos heterocigotos y los obesos normales desarrollaron marcada hiperinsulinemia como una respuesta compensatoria al desarrollo de resistencia a la insulina inducida por la obesidad, contrastando con las muy bajas concentraciones de insulina en los mutante aP2(-/-), cifras que fueron prácticamente indistinguibles de las de insulina que presentaron las cepas de ratones delgados heterocigotos aP2(+/-) y las de roedores normales también delgados aP2(+/+). Así mismo, se pudo corroborar que los roedores normales obesos tuvieron mayores cantidades de glicemia en ayunas que sus contrapartes mutantes, a pesar de las cantidades elevadas de insulina que presentaron los primeros. También efectuaron pruebas de tolerancia a la glucosa (IGTT) e insulina intraperitoneal en las tres cepas de roedores, encontrándose que la respuesta hiperglícémica a la insulina fue menor en los roedores obesos aP2(+/+) y (+/-) que en los mutantes obesos deficientes en aP2. Los resultados de la IGTT revelaron niveles más elevados de hiperglucemia en las cepas obesas aP2(+/+) y (+/-) que en los animales aP2(-/-). Ambas

pruebas de tolerancia intraperitoneales son altamente indicativas de una resistencia a la insulina para los ratones aP2(+/+) y (+/-), pero no para los deficientes en aP2. Todos estos resultados parecen indicar que la ausencia de aP2 interfiere con el desarrollo de resistencia a la insulina inducida por obesidad secundaria a dietas hipercalóricas e hipergrasas. Además, los mutantes deficientes en aP2 obesos ofrecen un excelente modelo animal en que la obesidad puede ser desacoplada genéticamente de la resistencia a la insulina.^{13,15}

EFEKTOS DE LA DEFICIENCIA DE aP2 EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA Y EL METABOLISMO LIPÍDICO EN RATONES ob/ob

Los hallazgos sobre la proteína aP2 efectuados en estudios previos han revelado que existe una sensibilidad incrementada a la insulina en roedores obesos deficientes en aP2. Parece ser que estos mutantes se encuentran protegidos para desarrollar resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en un modelo de obesidad inducida por dietas hipercalóricas e hipergrasas, estableciéndolos como un excelente sistema experimental para estudiar la patogénesis de la diabetes tipo 2. En los laboratorios de investigación metabólica del Joslin Diabetes Center en Boston, MA, USA, se planteó la interesante posibilidad de que una propensión intrínsecamente reducida para secretar insulina en respuesta a los lípidos u otros mediadores podría contribuir en los mutantes deficientes aP2 de estar protegidos para desarrollar hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Los investigadores generaron ratones ob/ob (que son modelos mutantes de roedores homocigóticos con obesidad extrema resultante de una deficiencia total de leptina, hiperglícémicos, resistentes a la insulina e hiperinsulinémicos) deficientes en aP2, caracterizándolos como ob/ob-aP2(-/-), para investigar el peso corporal, la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico y la función de la célula beta en estos roedores aleptinémicos aP2(-/-). Aunque los ratones ob/ob-aP2(-/-) tuvieron una ganancia de peso mucho mayor que sus controles ob/ob-aP2(+/+), los aleptinémicos deficientes en aP2 presentaron una mejoría mucho más acentuada en el metabolismo de la glucosa que sus controles ob/ob-aP2(+/+). Lo anterior se manifestó también en niveles plasmáticos de glucosa e insulina significativamente menores en los mutantes aleptinémicos deficientes en aP2 durante todo el periodo experimental, y por resultados mucho mejores en los exámenes de tolerancia a la glucosa e insulina en los ob/ob-aP2(-/-). Estos resultados demuestran que la deficiencia en aP2 tiene un efecto beneficioso significativo sobre la resistencia a la insulina en el modelo ob/ob. Estos animales también mostraron una

mejoría en su perfil dislipidémico y presentaron niveles disminuidos de triglicéridos y colesterol plasmático. La respuesta lipolítica a estimulación beta-adrenérgica y la secreción de insulina asociada a lipólisis fue reducida significativamente en los roedores ob/ob-aP2(-/-). El hallazgo más significativo fue que la secreción de insulina estimulada por glucosa que se encuentra prácticamente abolida en el mutante obeso ob/ob-aP2(+/+), estuvo significativamente mejorada en el obeso ob/ob deficiente en aP2. Estos resultados parecen indicar que en la obesidad, la deficiencia de aP2 no solamente disminuye la resistencia periférica a la insulina, sino que también parece preservar la función de la célula beta pancreática y tiene efectos beneficiosos en el metabolismo de los lípidos.¹⁶

EL FACTOR DE NECROSIS TISULAR ALFA (TNF- α) Y SU RELACIÓN CON AP2.

Uno de los genes cuyo producto proteico es expresado por el tejido adiposo es conocido como factor de necrosis tisular-alfa (TNF- α), pareciendo estar estrechamente implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina. Una abundante expresión de TNF- α en el tejido adiposo ocurre en virtualmente todos los modelos de obesidad y resistencia a la insulina examinados hasta la fecha. El TNF- α inhibe la actividad de la kinasa-tirosina estimulada por insulina del receptor de insulina, *in vitro* e *in vivo*. El TNF- α también regula negativamente o hacia la baja, la expresión del transportador de glucosa sensible a insulina (Glut 4). La expresión de TNF- α en el tejido adiposo de ratones obesos aP2(-/-) fue mucho menor que en sus controles obesos aP2(+/-) o aP2(+/+). Parece ser que la falta de resistencia a la insulina en el mutante obeso aP2(-/-), se correlaciona específicamente con la falta de expresión de TNF- α inducida por obesidad en el tejido adiposo. Esta deficiencia en regular la expresión de TNF- α parece contribuir al desacoplamiento de la obesidad y la resistencia a la insulina en roedores obesos aP2(-/-).^{13,17-19}

EVIDENCIAS SOBRE LA EXISTENCIA DE UN EJE ADIPO-PANCREÁTICO

Una vez establecido que los ratones obesos deficientes en aP2 se encuentran protegidos en desarrollar hiperinsulinemia y resistencia a la insulina cuando se comparan con sus compañeros de camada aP2(+/+), se puede deducir que esta protección sugiere que el metabolismo de los ácidos grasos en el adipocito es un componente crítico en el mecanismo que da lugar a resistencia a la insulina sistémica en la obesidad.

Entre los parámetros potencialmente relevantes sobre el metabolismo de los ácidos grasos en el adipocito,

el desdoblamiento lipolítico de los triglicéridos almacenados es de particular interés. La regulación fisiológica más importante sobre este evento metabólico ocurre a través de la activación de los receptores adrenérgicos Beta-1 y Beta-3 (B-ARs) localizados en la superficie de los adipocitos.²⁰ A nivel intracelular, la lipólisis es un proceso altamente regulado, cuyo control es mediado por la enzima clave, lipasa hormonosensible (HSL),²¹ y potencialmente, a través de perilipina, una proteína localizada en la superficie de la vacuola lípida citoplásmica.²² La lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo están comúnmente incrementados en la obesidad. Se ha sugerido que este incremento es un importante factor en el inicio de la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.²³ En apoyo de esta hipótesis, alteraciones experimentales en el metabolismo de los ácidos grasos libres han demostrado una fuerte influencia tanto en la secreción de insulina como en la acción periférica de la insulina.^{8,24} La liberación de ácidos grasos del adipocito podría involucrar activamente a las FABPs-aP2, en varias etapas, incluyendo la eficacia del flujo de la vacuola lípida hacia la membrana plasmática, o actividades metabólicas intermediarias. Examinando los efectos de la deficiencia de aP2 en la lipólisis del adipocito y la subsecuente respuesta secretoria insulínica aguda, es probable que podamos demostrar que la aP2 juega un importante papel en la regulación de estas dos variables metabólicas.

Los parámetros fisiológicos en los que se basaron las investigaciones y la interpretación de sus resultados se describen a continuación:

- 1) La lipólisis es una función exclusiva de los adipocitos que parece estar alterada en los roedores aP2(-/-), siendo esta alteración el factor que parece contribuir a la protección en desarrollar resistencia a la insulina observada en estos mutantes. La lipólisis se examina *in vivo* en roedores utilizando administraciones intraperitoneales de CL 316,243, un agonista específico de los receptores adrenérgicos B-3, que en ratones, es el que predominantemente se expresa en el tejido adiposo, e isoproterenol, un conocido estimulante beta adrenérgico general. Niveles elevados de insulina, así como ácidos grasos libres y glicerol son utilizados como parámetros de lipólisis.^{25,26}
- 2) En el estado de ayuno, la lipólisis es suprimida parcialmente por el efecto negativo de la insulina.²⁷
- 3) La inducción de la lipólisis en adipocitos aislados para estudiar la cantidad secretada de AGL y glicerol se logra aplicándoles dibutiril cAMP.²⁸
- 4) Se efectuaron mediciones de HSL y perilipina, claves en la regulación intracelular postreceptor de la lipólisis para asegurarse de que este proceso intracitosólico se mantuvo intacto.

- 5) Es conocido que la estimulación B-adrenérgica *in vivo* se acompaña de una secreción aguda de insulina. Estudios recientes han demostrado que la mayor parte de esta respuesta secretora es mediada a través de los receptores beta-adrenérgicos en los adipocitos, sin una estimulación directa en las células beta pancreáticas.²⁹
- 6) Se ha podido documentar que la elevación experimental de ácidos grasos libres sistémicos estimula la secreción de insulina *in vivo*, hecho que confiere a estos ácidos grasos ser considerados los más sólidos candidatos como secretagogos de insulina derivados de los adipocitos asociados a una estimulación B3 adrenérgica, sugiriendo que la señal por la que la estimulación B-adrenérgica estimula la secreción de insulina se origina de los adipocitos e involucra a los ácidos grasos libres.^{29,30}

Los resultados obtenidos demostraron consistentemente una elevación atenuada de glicerol en los mutantes obesos deficientes en aP2 en respuesta a una estimulación adrenérgica, en comparación con sus controles obesos normales aP2(+/+) y heterocigotos. Así mismo, en los adipocitos primarios aislados de los roedores deficientes en aP2 estimulados con dibutiril cAMP, las respuestas lipolíticas fueron muy leves también. Los resultados claramente arrojan una respuesta lipolítica reducida en los adipocitos de los ratones obesos aP2(-/-), con lo que se demuestra una función crítica de aP2 en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos.

Los niveles proteicos y de mRNA tanto de HSL como de la perilipina fueron idénticos en los roedores aP2(-/-) y (+/+), con lo que se descarta un defecto de los componentes claves de la maquinaria lipolítica intracitosólica del adipocito.

Al estimular la lipólisis en los mutantes obesos deficientes en aP2 con B-adrenérgicos específicos como CL316, 243 e isoproterenol, la respuesta de secreción aguda de insulina estuvo profundamente reducida. Los niveles de péptido C en estos mutantes fueron igualmente escasos, con lo que se pudo inferir que el defecto es a nivel de la secreción de insulina. Para estar seguros de que esta respuesta disminuida en la secreción de insulina no se debía a mecanismos indirectos o a una actividad disminuida intrínseca de las células beta pancreáticas, se estimuló la secreción insulínica con arginina y con una combinación de arginina y glibenclamida, encontrándose que tanto en los ratones deficientes en aP2 obesos como en sus homólogos obesos aP2(+/+), la secreción de insulina fue similar con las mismas dosis de estos secretagogos.

También se investigó la probable expresión de aP2 en los islotes beta pancreáticos, no encontrándose rastro alguno de mRNA presente en dichos islotes, tanto en los mutantes obesos deficientes en aP2, como en sus contrapartes homocigotos y normales, excluyendo con esto la

posibilidad de un impacto directo de la deficiencia de aP2 en ese sitio.

Los resultados de nuestra revisión analizados en este apartado, ofrecen una fuerte evidencia para aceptar la existencia de un eje endocrino entre el tejido adiposo y el páncreas, demostrando además que un defecto específico y aislado del tejido adiposo, como lo es la deficiencia de aP2, puede tener un profundo efecto en las células beta de los islotes pancreáticos, inhibiendo la hiperinsulinemia compensatoria típica del obeso insulinorresistente.

CONCLUSIONES

Aunque la relación genética, estadística y fisiopatológica entre la obesidad y la diabetes tipo 2 ha sido bien establecida, ha sido sumamente difícil entender los mecanismos moleculares por los que un exceso de adiposidad da lugar a esta patología. La gran mayoría de los estudios efectuados para entender la resistencia a la insulina sistémica han sido efectuados en el tejido muscular por razón de ser un tejido muy extenso en la economía, y porque una acción defectuosa de la insulina en este sitio, es detectable en las etapas iniciales del desarrollo de la diabetes tipo 2.

Recientemente, interesantes estudios efectuados en modelos genéticos de roedores han inesperadamente dirigido la atención de los investigadores hacia el papel que el tejido adiposo y su interacción con las células beta pancreáticas juega como sitio dominante, impactando el desarrollo de la resistencia a la insulina sistémica y consecuentemente, de la diabetes tipo 2. Como se ha analizado anteriormente, en un modelo dietético de obesidad, una deficiencia de aP2 da lugar a una sensibilidad a la insulina sustancialmente incrementada, demostrándose que un defecto aislado en la biología lipídica del adipocito puede originar un significativo efecto sistémico positivo y benéfico en el curso y desarrollo de la resistencia a la insulina secundaria a obesidad y su imagen en espejo, la hiperinsulinemia, para prevenir consecuentemente, la aparición de la diabetes tipo 2.

Un escenario potencial para poder explicar cómo una alteración en el metabolismo lipídico del tejido adiposo puede dar lugar a un efecto sistémico tan marcado en el metabolismo de la glucosa, parece dirigirnos a que la expansión del tejido adiposo y la concomitante resistencia a la insulina en los adipocitos da lugar a una lipólisis incrementada y a la liberación de productos de secreción del adipocito tales como ácidos grasos libres, TNF- α y otras citoquinas, que eventualmente darán lugar a una reducción de la captación y utilización de glucosa por el músculo y a una producción incrementada de glucosa hepática, especialmente en el estado de ayuno, datos inequívocos de resistencia a las acciones

de la insulina. Estas alteraciones estimulan fuertemente la secreción de insulina desde los islotes beta pancreáticos para tratar de compensar dicha resistencia. La misma hiperinsulinemia compensatoria promueve una mayor resistencia a la insulina a nivel de órganos blanco a través de desensibilización de los receptores insulínicos e, indirectamente, a través de sus efectos sobre la lipogénesis. Este círculo vicioso da como resultado una hiperglycemia crónica, una defectuosa secreción de insulina estimulada por glucosa, agotamiento de la célula beta pancreática y diabetes tipo 2 franca.

Siguiendo ese modelo, una estrategia potencial para detener este círculo vicioso sería el mejorar considerablemente la acción de la insulina a nivel del tejido adiposo y prevenir de esta manera la lipólisis excesiva. Si la liberación de ácidos grasos libres en exceso es un estímulo crítico y temprano para el desarrollo de hiperinsulinemia en la obesidad, entonces el intentar disminuir esta lipólisis con sus productos asociados daría lugar a niveles de secreción de insulina mucho menores y la preservación de la célula beta en respuesta a un estímulo de glucosa.

Parece ser que la ausencia de aP2 en los modelos experimentales de roedores mutantes obesos revisados, cumple esta función. Todo parece indicar que el concepto de un eje adipopancreático es una realidad fisiológica, cuya función es específicamente modificada ante la ausencia de aP2 en el adipocito, favoreciendo la preservación de la función de la célula beta en el páncreas.

También parece ser que una buena parte del mecanismo por el que esta deficiencia en aP2 mejora el control metabólico de la glucosa y la insulina en los ratones obesos aP2(-/-) es debido a la falta de expresión y producción de TNF- α . Sin embargo, este mecanismo no pudo ser demostrado en el modelo alelítico de obesidad extrema ob/ob-aP2(-/-), ya que no se encontró una reducción significativa de TNF- α en este mutante homocigoto a leptina y aP2. Lo anterior parece indicar que podrían existir caminos metabólicos adicionales modificados por la ausencia de aP2, que darían lugar a una mejoría en la sensibilidad a la insulina.

Si se toma en cuenta que la molécula de aP2 transporta y se une a ácidos grasos citosólicos modulando su concentración y disponibilidad intracelular o su tráfico subcelular, se ha postulado que en ausencia de esta actividad de unión o transporte para ácidos grasos, al no existir aP2, la actividad de los receptores nucleares hormonales que son regulados por los ligandos de ácidos grasos podría estar alterada. Ya que la familia de receptores hormonales nucleares PPAR juega un papel primordial en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, se antojan los candidatos naturales prioritarios para ser investigados en relación a las proteínas FABPs, y específicamente, a sus funciones en ausencia de aP2 del adipocito.

A manera de reflexión, se podría considerar que esta revisión ofrece una idea bastante clara sobre el antiguo debate que preguntaba si la obesidad era causada por la resistencia a la insulina, o si la resistencia a la insulina era causada por la obesidad. Parece entenderse al menos desde esta perspectiva, que las alteraciones inician a nivel molecular en el citosol del adipocito conforme la masa grasa comienza a expandirse, y éste, al liberar sus productos y citoquinas en exceso, ejerce una profunda influencia negativa primariamente sobre las células beta pancreáticas, y posteriormente sobre el tejido muscular, hepático, y el mismo tejido adiposo, provocando una resistencia a la acción fisiológica de la insulina y estimulando una hipersecreción de la misma.

Finalmente, resulta prometedor contar con el fenotipo del roedor obeso aP2(-/-), ya que convierte a este animal en el modelo ideal para estudiar la interacción entre el adipocito y la célula beta pancreática, elevando a la molécula aP2 como un objetivo importante en el diseño de futuros fármacos para el tratamiento de las dislipidemias, la resistencia a la insulina y para prevenir la aparición de la diabetes tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weyer C, Bogardus C, Mot DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 103: 253-259.
2. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennelt PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-534.
3. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-1522.
4. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz D, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-1529.
5. Bogardus C, Lillioja S, Howard BV. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in non-diabetic and non-insulin-dependant diabetic subjects. *J Clin Invest* 1984; 74: 1238-1244.
6. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Increased insulin concentrations in nondiabetic offsprings of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988; 319: 1297-1301.
7. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parenteral diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144-149.
8. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanisms of free fatty acid induced-insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-2865.
9. Crespin SR, Greenough 3rd WB, Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by long-chain free fatty acids. A direct pancreatic effect. *J Clin Invest* 1973; 52: 1979-1984.

10. McGarry JD, Dobbins RI. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 126-138.
11. Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1391: 287-306.
12. Bernlohr DA, Simpson MA, Hertzel AV, Banaszak LJ. Intracellular lipid-binding proteins and their genes. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 277-309.
13. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996; 274: 1377-1379.
14. Coe NR, Simpson MA, Bernlohr DA. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *J Lipid Res* 1999; 40: 967-972.
15. Scheja L, Makowsky L, Uysal KT, Meyers DS, Morgan M, Parker RA, Hotamisligil GS. Altered insulin secretion associated with reduced lipolytic efficiency in aP2 (-/-) mice. *Diabetes* 1999; 48: 1987-1994.
16. Teoman-Uysal K, Scheja L, Weisbrock SM, Bonner-Weir S, Hotamisligil GS. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2. *Endocrinology* 2000; 141: 3388-3396.
17. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. TNF: a key component of obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.
18. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43-52.
19. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
20. Atgie C, D'Allaire F, Bukowiecki LJ. Role of beta-1 and beta-3 adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. *Am J Physiol* 1997; 173: C1136-C1142.
21. Londos C. Hormone-sensitive lipase and the control of lipolysis in adipocytes. In: *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM, Eds. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, p. 1996; 223-227.
22. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem* 1991; 266: 11341-11346.
23. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle in diabetes. *Science* 1992; 258: 766-770.
24. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
25. Bloom JD, Dutia MD, Johnson BD, Wissner A, Burns MG, Largis EE, Dolan JA, Claus TH. CL 316,243: a powerful beta adrenergic agonist virtually specific for beta 3 receptors: a promising antidiabetic and antiobesity agent? *J Med Chem* 1992; 35: 3081-3084.
26. Granneman JG, Lahmers KN, Chaudhry A. Molecular cloning and expression of the rat beta-3 adrenergic receptor. *Mol Pharmacol* 1991; 40: 895-899.
27. Fain JN, Kovacev VP, Scow RO. Antilipolytic effect of insulin in isolated fat cells of the rat. *Endocrinology* 1996; 78: 773-778.
28. Honnor RC, Dhillon GS, Londos C. cAMP-dependant protein kinase and lipolysis in rat adipocytes. I. Cell preparation, manipulation and predictability in behavior. *J Biol Chem* 1985; 260: 15122-15129.
29. Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, Lowell BB. Beta 3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate B3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake: a study using transgenic and gene knock out mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 17686-17693.
30. Crespin SR, Greenough WBD, Steinberg D. Stimulation of insulin secretion by long-chain free fatty acids: a direct pancreatic effect. *J Clin Invest* 1973; 53: 1979-1984.