

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 12
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Farmacogenómica de la diabetes: Corrigiendo las alteraciones glucolipometabólicas secundarias a un exceso de tejido adiposo

Derechos reservados, Copyright © 2004:
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](#)



www.medigraphic.com



Artículo de revisión

Farmacogenómica de la diabetes: Corrigiendo las alteraciones glucolipometabólicas secundarias a un exceso de tejido adiposo

Raúl A Bastarrachea,* Elizabeth Tejero,* Guowen Cai,* Anthony G Comuzzie*

* Department of Genetics Auxology and
Metabolism Working Group.
Southwest Foundation for Biomedical
Research San Antonio, Texas, USA.

Correspondencia:

Raúl A. Bastarrachea, M.D.
Department of Genetics Southwest
Foundation for Biomedical Research
7620 NW Loop 410 at Military Drive
San Antonio, Texas, USA 78227-5301
E-mail: raulbs@darwin.sfbr.org

Fecha de recepción: 15-Marzo-2004

Fecha de aceptación: 02-Abril-2004

Resumen

La obesidad es considerada como un complejo sistema de retroalimentación neurohormonal controlado desde el hipotálamo donde se encuentran los centros del apetito. Dichos centros reciben impulsos aferentes sobre el estado de las reservas corporales de grasa, principalmente a través de la leptina, la mejor conocida y más estudiada hormona secretada por el tejido adiposo. La integración de esta información da lugar a señales eferentes que influyen profundamente sobre la regulación de la ingesta de alimentos y el balance energético, y generan señales hormonales que modulan la acumulación de grasa, situación que ha dado lugar a tres estrategias para el desarrollo de fármacos antiobesidad: inhibidores de la ingesta de alimentos, inhibidores de la absorción de nutrientes y fármacos termogénicos. Sin embargo, aunque la leptina, su receptor, y los neuropeptidos hipotalámicos se encuentran definitivamente involucrados en la fisiopatología de la obesidad, a nivel molecular y genético, la razón por la que algunos individuos acumulan un exceso de tejido adiposo más allá de lo que es considerado apropiado para la salud, es aún un enigma. Esta revisión pretende presentar un nuevo enfoque para el desarrollo de medicamentos antiobesidad a través de la farmacogenómica y el conocimiento emergente de mecanismos patogénicos novedosos entre los que destaca la lipotoxicidad y su relación con el desarrollo de resistencia a la insulina glucometabólica, que ha generado una amplia gama de objetivos moleculares farmacológicos como los activadores de la AMP-proteína quinasa activada (AMPK), inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), derivados de adiponectina recombinante, inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos (FAS), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, agonistas del péptido semejante al glucagón-1 (GLP-1), inhibidores de la dipeptidilpeptidasa (DPP)-IV, activadores de la glucokinasa y antagonistas selectivos del receptor de glucocorticoide hepático entre los más relevantes. Muchos de estos nuevos compuestos ya han sido validados a través de ingeniería genética en modelos animales.

Palabras clave: Lipotoxicidad, farmacogenómica, agonistas MC4R, agonistas 5-HT_{2C}, inhibidores DPP IV, exenatide, inhibidores PTP1B, activadores de la glucokinasa, antagonistas del receptor de glucocorticoides.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(2)Abril-Junio. 80-89.

Abstract

Obesity is currently presented as a feedback complex neurohormonal model system controlled by the hypothalamus where the appetite centers are located. These centers receive afferent inputs about the status of the body fat reserves, mainly through leptin, the best known and the most studied adipose tissue hormone. The integration of this information elicit efferent signals related to the regulation of food intake and energy balance, and hormonal messages that modulate the accumulation of fat, leading to three strategies to develop antiobesity drugs: inhibitors of food intake, inhibitors of absorption and thermogenic

drugs. Although leptin, its receptor and the hypothalamic neuropeptides are definitively implicated in the pathophysiology of obesity, at a genetic and a molecular level the reason some individuals accumulate more fat beyond what is healthy for them remains an enigma. This review intends to present a new approach for obesity drug discovery through pharmacogenomics and the emerging knowledge of key pathogenic mechanisms such as the role of lipotoxicity as a cause of glucometabolic insulin resistance, leading to a host of new molecular drug targets such as AMP-activated protein kinase (AMPK) activators, acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitors, recombinant adiponectin derivatives, fatty acid synthase (FAS) inhibitors, protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, glucagon-like peptide (GLP-1) agonists, dipeptidylpeptidase (DPP)-IV inhibitors, glucokinase activators and liver-selective glucocorticoid receptor antagonists among others. Several compounds have already been validated through genetic engineering in animal models.

Key words: Lipotoxicity, pharmacogenomics, MC4R agonists, 5-HT2C agonists, DPP IV inhibitors, exenatide, PTP1B inhibitors, glucokinase activators, glucocorticoid receptor antagonists. *Revista de Endocrinología y Nutrición 2004;12(2)Abril-Junio. 80-89.*

“DE UN EXCESO DE GRASA LA DIABETES COMIENZA Y DE UN EXCESO DE GRASA EL DIABÉTICO MUERE”

EP Joslin, 1927

DIABESIDAD: GENERALIDADES Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La diabetes mellitus tipo 2 secundaria a resistencia a la insulina engloba al 90-95% de todos los casos de diabetes. Es una enfermedad compleja, crónica, común, heterogénea, con fuertes bases genéticas, que afecta aproximadamente al 6% de la población adulta en el mundo occidental. Se estima que para el año 2010 podrían existir a nivel mundial alrededor de 200-300 millones de diabéticos, por lo que es una de las principales amenazas a la salud humana en el siglo XXI.¹

Todas las formas de diabetes se caracterizan por hiperglucemia crónica. Este padecimiento se asocia a enfermedad macrovascular aterosclerótica acelerada, situación que confiere a los pacientes con diabetes tipo 2 un riesgo muy elevado de padecer infarto del miocardio, accidentes vasculares cerebrales y amputaciones. Tanto la hiperglucemia como la resistencia a la insulina parecen tener un papel altamente significativo en la patogénesis de estas complicaciones macrovasculares.² Otra característica de este padecimiento es el desarrollo de la patología microvascular específica del diabético, que trae como consecuencia el que la diabetes sea la causa principal de ceguera, de enfermedad renal terminal y de una gran variedad de neuropatías debilitantes.³

La relación entre la obesidad y la diabetes tipo 2 ha sido bien establecida desde hace varios años, al grado de estimarse que el 60-90% de todos los pacientes con diabetes tipo 2 son o han sido obesos. Es por lo que la obesidad ha sido considerada como el factor más importante en el desarrollo posterior de la diabetes tipo 2. Dentro de la intrincada relación entre la obesidad y la diabetes se ha

podido establecer que la resistencia a la insulina y la deficiencia de insulina son dos de los factores relevantes en esta asociación. Esta íntima relación establece de inicio un círculo regulatorio en el que la hiperglucemia estimula la secreción de insulina que en última instancia disminuye los niveles elevados de glucosa. El factor principal en la fisiopatología de la obesidad es la permanente elevación de los ácidos grasos libres plasmáticos y la predominante utilización de lípidos por el músculo esquelético que induce una disminución en la captación de glucosa, situación que desemboca en una profunda resistencia a las acciones de la insulina. Este hecho desacopla progresivamente el círculo regulatorio al causar una significativa elevación en la secreción de insulina que parece ser atribuida a un mecanismo compensatorio que responde a los niveles anormalmente elevados de glucosa plasmática. La disminución en la secreción de insulina y el agotamiento de la célula beta pancreática ocurre como un fenómeno posterior. Por todo lo anterior es un hecho que la diabetes y la obesidad presentan situaciones muy similares ya que frecuentemente ocurren al mismo tiempo, ambas comparten el fenómeno de resistencia a los efectos de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, ambas condiciones se encuentran genéticamente determinadas, y presentan una plétora de anormalidades endocrinas múltiples. Es por esto que muchos autores consideran a la obesidad como un real estado prediabético.⁴

El síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico consiste en la co-ocurrencia de varios factores de riesgo metabólicos para la aparición de la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular, que incluyen resistencia a la insulina *per se*, obesidad principalmente visceral, hipertensión, hiperglucemia y una forma común de dislipidemia caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y niveles disminuidos de HDL, en presencia de LDL, normal o elevado. Utilizando los criterios establecidos para su diagnóstico,⁵ se ha podido determinar que

este síndrome es muy común, y afecta al 24% de la población adulta en los Estados Unidos con edades mayores a 20 años. El síndrome metabólico se encuentra asociado a un marcado incremento en la incidencia de enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica, y su existencia, aunque ha sido sujeto de controversia, ha resultado en un apoyo sustancial en aceptar este síndrome como una entidad nosológica, como consecuencia de las investigaciones médicas basadas en evidencia que se han acumulado en los últimos años.⁶

Es un hecho que la epidemia de la obesidad y la diabetes continúa aumentando alrededor del mundo. Es también un hecho aceptado que un medio ambiente tóxico caracterizado por cambios drásticos en el comportamiento y estilo de vida hacia la ingesta de megaporciones, alimentos calóricamente densos y el sedentarismo, en conjunto con una fuerte susceptibilidad genética, han categóricamente colaborado para la altísima incidencia de estos dos padecimientos. Es por lo que se ha acuñado la reciente adopción del término «**diabetes**» para definir todos los casos de diabetes secundaria a obesidad, que son (por mucho) la gran mayoría, y que engloba el síndrome de resistencia a la insulina. Dicho término fue sugerido por el Dr. Shafrir⁷ hace varios años y ha sido curiosamente patentado como marca registrada en tiempos recientes, por la organización *Shape Up! América* en los Estados Unidos.^{8,9}

FARMACOTERAPIA ACTUAL PARA LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2: PROS Y CONTRAS

Actualmente se ha documentado a la perfección que un control agresivo de la hiperglucemia puede atenuar el desarrollo de las complicaciones crónicas del diabético como retinopatía y nefropatía.¹⁰ La terapia farmacológica para la diabetes tipo 2 se basa principalmente en varios enfoques dirigidos a reducir exclusivamente la hiperglucemia: sulfonilureas y otros secretagogos relacionados, que incrementan la secreción de insulina desde las células beta de los islotes pancreáticos; metformina, cuya acción se dirige a reducir la producción de glucosa hepática; agonistas del receptor del proliferador activado de peroxisomas- γ (PPAR- γ , tiazolidinedionas), que provocan una mejoría en las acciones de la insulina, siendo quizá los únicos que parecen inducir cambios favorables mas allá del control glicémico;¹¹ inhibidores de las α -glucosidasas, quienes interfieren con la absorción intestinal de glucosa; y la propia insulina, que suprime la producción de glucosa y estimula su captación. No cabe la menor duda que la aportación de este enfoque medicamentoso hipoglucemiante ha sido de un tremendo valor en la lucha contra la diabetes tipo 2.

Sin embargo, estas terapias con fármacos antidiabéticos han demostrado una eficacia y tolerabilidad limitada,

y efectos adversos significativos. Es de particular preocupación la tendencia de la mayoría de estos fármacos a inducir un aumento de peso corporal (insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas). También se asocian a hipoglucemia (insulina, sulfonilureas),¹² y sólo unos cuantos parecen ejercer alguna influencia en los mecanismos subyacentes que se encuentran involucrados en el desarrollo de este padecimiento como la obesidad y/o la resistencia a la insulina.¹³ Un problema particular de las sulfonilureas consiste en que muchos pacientes de estos fármacos que responden inicialmente mejorando su hiperglicemia, se vuelven refractarios al tratamiento con el tiempo, situación denominada «falla secundaria». Además, estos grupos de fármacos antidiabetes no se dirigen directamente a tratar las complicaciones microvasculares tardías de la diabetes como la retino y la nefropatía. Si consideramos que la enfermedad cardiovascular aterosclerosa (ECVA) es responsable del 80% de la mortalidad entre los diabéticos y de más del 75% de todas las hospitalizaciones de las complicaciones de la diabetes, es lógico suponer que existe una necesidad crítica de contar con enfoques novedosos que no solamente disminuyan los niveles de glucosa, sino que impacten específica y directamente en el exceso de tejido adiposo¹⁴ y en las complicaciones secundarias a la ECVA y la dislipidemia del diabético, en otras palabras, mejorando simultánea o exclusivamente el daño vascular y la disfunción endotelial y/o incidiendo sobre los deletéreos productos de expresión endocrina y paracrina derivados del adipocito.^{15,16}

BUSCANDO FÁRMACOS APROPIADOS PARA TRATAR LA DIABESIDAD

Hoy en día, la búsqueda de nuevos fármacos para tratar la diabetes tipo 2 y la obesidad ha puesto un especial énfasis en el desarrollo de compuestos cuyos mecanismos de acción dependan de respuestas fisiológicas (como los secretagogos de insulina mediados por glucosa), resulten en pérdida de peso corporal a expensas de tejido adiposo, y muy recientemente, con el avance de la biología molecular y la integración del genoma humano, traten de basarse en los mecanismos genéticos que intervienen en la síntesis de productos proteicos cuya expresión influye en las vías metabólicas involucradas en la génesis del síndrome metabólico y la obesidad,¹⁷ y que actualmente puede ser modificada en modelos animales manipulados por la ingeniería genética.¹⁸ En la manera en que estos enfoques terapéuticos continúen mejorando y evolucionando, el objetivo estará dirigido a intervenir cuando aparezcan los signos muy tempranos del síndrome metabólico y la diabetes. La finalidad última será disponer de fármacos que puedan prevenir la aparición de la obesidad, la diabetes y sus complicaciones.¹⁹

Un análisis profundo y cuidadoso nos conduce a reflexionar sobre los enfoques farmacológicos actuales para tratar la diabetes tipo 2, y nos obliga a reconocer que dichos enfoques fueron desarrollados en ausencia de objetivos moleculares definidos, o más aún, sin un sólido conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Afortunadamente, en los últimos años ha existido una explosión en el conocimiento de las vías bioquímicas, y genéticas relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. Este conocimiento ha dado lugar a una inmensa variedad de objetivos moleculares farmacológicos basados en la identificación de sus funciones biológicas involucradas en aspectos claves en la patogénesis de este síndrome, situación que ha propiciado la propuesta de considerar categorías mecanísticas para clasificar nuevos enfoques farmacológicos para tratar la diabetes. Dichas categorías se mencionan a continuación:

A. Fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad

1. Agonistas del receptor de melanocortina MC4R
2. Agonistas selectivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}
3. Agonistas de la colecistokina A (CCK-A)
4. Fármacos antiobesidad visceral (ligandos PPAR γ)
5. Liporegulación farmacológica (antiesteatosis)
6. Análogos de la adiponectina

B. Fármacos reductores de la producción excesiva de glucosa hepática

1. Antagonistas del receptor de glucagón
2. Inhibidores de la fosforilasa hepática de glucógeno
3. Inhibidores de la glucosa 6 fosfatasa
4. Antagonistas selectivos del receptor hepático de glucocorticoides

C. Fármacos que incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa

1. Agonistas del péptido semejante a glucagón (GLP-1) (Exendin 4)
2. Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV (DP-IV)
3. Inhibidores de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK)
4. Activadores de la glucocinasa (GK)

D. Fármacos específicos para objetivos moleculares en la vía de señalización de la insulina

1. Inhibidores de la proteínatirofina-fosfatasa 1B (PTP-1B)

2. Inhibidores de la glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK-3)

3. Activadores no peptídicos del receptor de insulina

4. Antagonistas de la proteína quinasa C θ (PKC- θ)

Por necesidades de espacio, revisaremos solamente las opciones que a consideración de los expertos son los enfoques farmacológicos más relevantes en un futuro cercano, y exclusivamente del grupo de fármacos para disminuir la adiposidad visceral y corregir la lipotoxicidad. En subsecuentes revisiones, se presentarán las restantes categorías de fármacos. De todas formas, los interesados en el tema pueden consultar las referencias que revisan ampliamente y a profundidad, la gama completa de novedosos enfoques que han identificado futuros objetivos farmacológicos en el campo de las enfermedades metabólicas.²⁰⁻²⁴

FÁRMACOS PARA DISMINUIR LA ADIPOSIDAD Y CORREGIR LA LIPOTOXICIDAD

1. Agonistas del receptor de melanocortina MC4R

La vía catabólica de la melanocortina (MC) se ha convertido en el más importante objetivo para el diseño de nuevos fármacos antiobesidad. Dicha distinción es debida a la evidencia genética, neurofisiológica y farmacológica que la involucra en la regulación del balance energético. La leptina estimula la expresión de pro-opiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo, resultando en un aumento en la secreción del péptido hormona estimulante de los melanocitos-alfa (α -MSH), que al actuar en los receptores de melanocortina centrales MC3R y principalmente MC4R, inhiben la ingesta de alimentos y aumentan el gasto energético. Una mutación en el gen que codifica POMC, en los genes que codifican las enzimas procesadoras de POMC denominadas pc-1 o carboxipeptidasa E, o en los genes que codifican la expresión de los receptores MC3R o MC4R, resulta en un fenotipo de obesidad extrema e hiperfagia. Basados en estas observaciones, agonistas sintéticos del MC4R podrían convertirse en valiosos medicamentos antiobesidad. MTII es un heptapéptido sintético, que actúa como un potente agonista del receptor de melanocortina. Su eficacia ha sido investigada en roedores obesos insulino resistentes. Los roedores obesos tratados con MTII tanto por vía periférica como central, presentaron una pronunciada disminución del apetito (62%) y una pérdida de peso significativa (13%), con lo que se pudo integrar por primera vez evidencia de que un agonista MC4R exógeno parece ser efectivo en inducir pérdida de peso en roedores insulino resistentes.^{25,26}

2. Agonistas selectivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}

Dada la amplia distribución y el papel multifacético de los receptores serotoninérgicos tanto en el sistema nervioso central como el periférico, las terapias basadas en actividad agonista para estos receptores necesitan de una alta selectividad. De esta manera se podrán evitar los efectos indeseables que causan los agonistas no selectivos como fue el caso de la dexfenfluramina. El subtipo del receptor de serotonina 5-HT_{2C} es un objetivo excelente antiobesidad que al estimularlo, inhibe profundamente la ingesta de alimentos. El equipo de investigación de Elli Lilly ha descubierto un potente y selectivo agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, codificado como LY-448100 que ha despertado gran optimismo. Este agonista tiene una selectividad 15 veces mayor para este receptor que para cualquier otro receptor de serotonina. Cuando se utilizó en ratas obesas este compuesto provocó una profunda reducción en su ingesta de alimentos. Se pudo documentar que este compuesto causó pérdidas de peso a expensas de grasa, sin producir pérdidas de masa magra muscular. La administración por 2 semanas de 6 mg/kg en ratas vía oral produjo una pérdida de peso 5.4% veces mayor al comparar las pérdidas del grupo control tratado con placebo.²⁷

3. Agonistas de la colecistokinina A (CCK-A)

La colecistokinina es una hormona que actúa también como un neurotransmisor endógeno secretado por las células endocrinas del intestino en respuesta a la ingestión de alimentos, colaborando al mismo tiempo en la digestión de nutrientes. Existen dos subtipos de receptores CCK. Los receptores CCK-A se expresan primariamente en la periferia y los receptores CCK-B se expresan en el sistema nervioso central. Los receptores CCK-A al ser activados promueven saciedad e inducen el término de la ingesta de alimentos influyendo en la porción del alimento ingerido, dando lugar a pérdida de peso eventual. El equipo de GlaxoSmithKline ha identificado una molécula nueva y pequeña codificada como GW-7854 caracterizada como una mezcla racémica que contiene enantiómeros I y II. El enantiómero II es muy potente cuando se administra a ratas oralmente, a dosis de 10 µmol/kg, resultando en una disminución de la ingesta de alimentos en 40% comparado con el grupo control al que se le administró un vehículo. El enantiómero II de GW-7854 es considerado una nueva clase de ligandos benzodiazepínicos CCK-A con gran potencial en el tratamiento de la obesidad.^{28,29}

4. Ligandos de PPAR_γ como opción antiobesidad visceral

PPARs son factores de transcripción activados pertenecientes a la familia de receptores nucleares que ofrecen una promisorio opción para tratar con fármacos el síndrome metabólico. PPAR_γ es el objetivo molecular predominante para las acciones de la clase de fármacos sensibilizadores de insulina, tiazolidinedionas. La investigación actual se dirige a explorar los efectos de la activación de estos receptores en la transcripción genética del tejido adiposo, especialmente visceral. Existe una extensa evidencia indicando que las alteraciones que se inician a nivel molecular en el adipocito conforme la masa grasa comienza a expandirse, al liberar sus productos de secreción endocrina y adipokinas, actúan como el desencadenante primario que genera las alteraciones biológicas en el mismo tejido adiposo, el músculo, el hígado y la célula beta, al provocar en primera instancia una resistencia a las acciones fisiológicas de la insulina, y provocando una hipersecreción de la misma, estableciendo de esta manera el eje adipopancreático y propiciando la aparición del síndrome metabólico.³⁰ Estos conceptos han dado lugar a explorar los efectos primarios de los PPAR_γ en la expresión genética del tejido adiposo ya que estos receptores nucleares son abundantemente expresados en el adipocito más que en otro tejido, y su activación directa da lugar a una fuerte inducción de genes del tejido adiposo (adipogenes) que codifican y controlan la expresión entre otros, de lipoprotein-lipasa y del transportador de ácidos grasos-1, ejerciendo últimamente una mejoría en las acciones de la insulina a nivel muscular, hepático y pancreático, al disminuir los niveles de triglicéridos, de ácidos grasos libres y TNF-α. Como consecuencia de esta reducida disponibilidad de lípidos sistémicos, los niveles de lípidos en músculo son reducidos, se incrementa la sensibilidad a la insulina, y se establece un mecanismo para revertir la lipotoxicidad y el síndrome metabólico a través de las acciones benéficas de los ligandos de PPARs.³¹

Estos intentos recientes por dilucidar los adipogenes regulados por PPAR_γ y su influencia en revertir la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad, ha resultado en varios descubrimientos de objetivos farmacológicos muy promisorios identificados a través de técnicas de PCR diferencial para perfil de expresión de mRNA y microarreglos de DNA. Dos de los enfoques más promisorios se describen brevemente a continuación.^{32,33} La expresión muscular del gen que codifica la enzima piruvato deshidrogenasa quinasa 4 (PDK4) es suprimida *in vivo* en ratas tratadas con agonistas PPAR_γ. El efecto neto de inhibir la expresión de PDK4 resulta en un marcado incremento en la actividad de la piruvato deshidrogenasa, aumentando de esta manera la utilización de glucosa.³⁴ En tejidos pe-

riféricos, la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD1) cataliza la conversión de cortisona a cortisol activo. La inhibición de esta enzima ha demostrado ser un objetivo relevante para diseñar fármacos anti-diabesidad. La supresión de 11 β HSD1 por agonistas PPAR γ en el tejido adiposo es actualmente un objetivo muy avanzado en la investigación de fármacos para prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2.³⁵

5. Activación de la AMPK (kinasa activada de AMP) e inhibición de la acetil-CoA carboxilasa (ACC): liporegulación farmacológica

En fechas recientes han surgido novedosos e impactantes conceptos que postulan a la leptina como la principal hormona liporeguladora al mantener una homeostasis lipídica intracelular normal de la misma forma que la insulina es requerida para una normal glucorregulación. En efecto, la

leptina, al unirse a su receptor OB-R en la membrana celular, induce la fosforilación de una proteína denominada STAT-3 que al activarla, penetra al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes bajo el control de la leptina. Por lo tanto, la leptina disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénicos, principalmente PPAR γ 2 y, en el hepatocito, la proteína transportadora del elemento regulador de esteroides SREBP-1c. De esta manera, induce una disminución en la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS), incrementando la expresión de enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos como la acil CoA oxidasa (ACO) y la carnitin-palmitoil transferasa (CPT-1), especialmente en el adipocito. Al mismo tiempo, la leptina incrementa la actividad de la AMP-kinasa (AMPK) cuya acción es bloquear la formación de ACC. Este es el paso clave de su efecto antiesteatósico (nótese asterisco (*) en la figura 1). Al bloquear ACC, bloquea al mismo

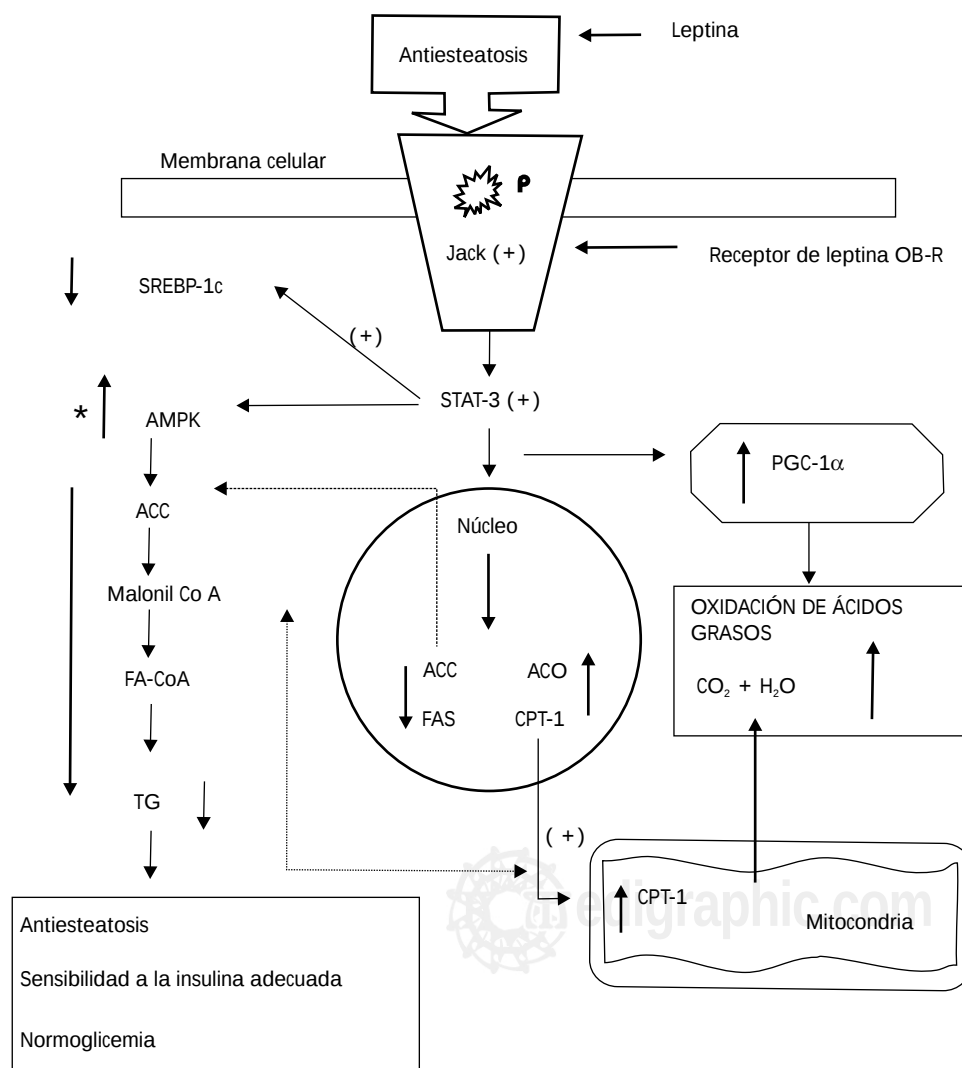


Figura 1. Fisiología molecular de la liporegulación. Antiesteatosi secundaria a una adecuada señalización de la leptina.

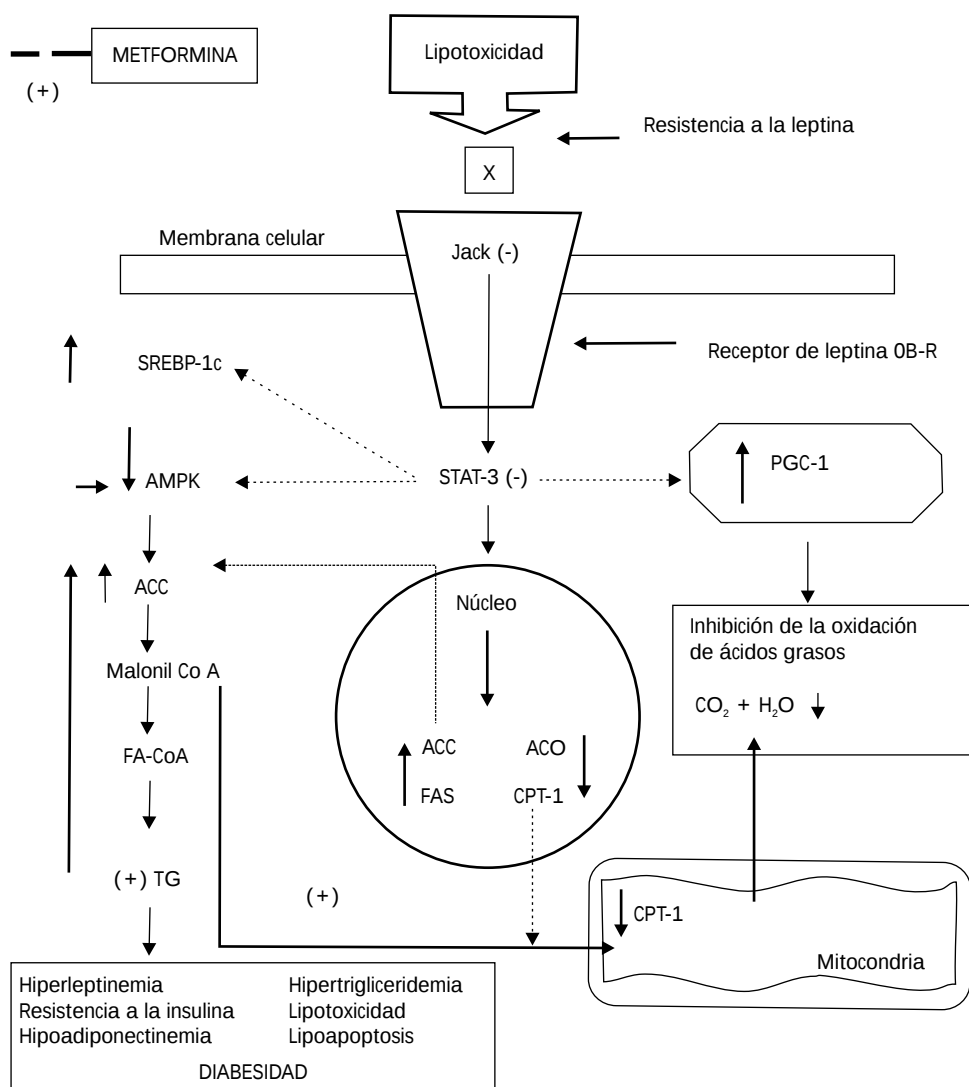


Figura 2. Fisiopatología molecular de la liporegulación. Resistencia a la leptina como factor central en el desarrollo de diabetes a través de precursores que dan lugar a generadores primarios como hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, lipotoxicidad, hipoadiponectinemia y lipoapoptosis.

tiempo la formación de malonil CoA. Esta enzima es el primer paso cometido para la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Si la expresión de malonil CoA es inhibida, se desinhibe a su vez la expresión de la enzima CPT-1, provocando de esta manera una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina incrementa también la expresión intracelular del coactivador-1 α de PPAR γ (PGC-1 α), incrementando de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial (Figura 1). Cuando existe resistencia a la leptina, la AMPK no ejerce su inhibición sobre ACC, con lo que se sobreexpresa la enzima malonil CoA y se incrementa la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos, bloqueándose simultáneamente su oxidación al inhibir a la CPT-1 (Figura 2).³⁶

Estas anomalías moleculares secundarias a una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor en

individuos obesos, que integran en sí la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, y que se caracteriza por un exceso de ácidos grasos circulantes, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, son los componentes claves en la patogénesis del síndrome metabólico. La acumulación de lípidos en el interior de la célula beta pancreática, del músculo esquelético y el hepatocito son al parecer los detonantes en inducir resistencia a la insulina periférica y hepática, y en propiciar una secreción de insulina inadecuada. Estas observaciones han fortalecido la hipótesis unificada de la lipotoxicidad, que implica que la diabetes es causada por una acumulación de triglicéridos y ácidos grasos de cadena larga en el interior de tejidos claves (páncreas, músculo, hígado). Esta esteatosis parece ser revertida o prevenida por una apropiada señalización de la leptina a nivel de su receptor.³⁷

La activación alostérica de AMPK con un análogo de adenosina denominado AICAR, ha demostrado producir completos beneficios metabólicos que principalmente incluyen la inhibición de la producción hepática de glucosa y un aumento en la captación de glucosa muscular.³⁸ Dos compuestos clasificados como inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos (FAS) denominados cerulenin y el compuesto sintético C75 causaron significativa pérdida de peso e inhibición del apetito al administrarlos a roedores tanto por vía sistémica como por vía intracerebroventricular. Se pudo observar que C75 en especial inhibió la señal profágica del neuropeptido Y (NPY) en el hipotálamo, actuando de manera independiente a las acciones de la leptina, al parecer por mecanismos relacionados con la malonil-coenzima A.³⁹ Un aspecto sobresaliente de estos recientes conceptos en genética y biología molecular de la liporegulación ha derivado en esclarecer el exacto objetivo molecular de la ampliamente utilizada metformina. Todo parece indicar que el mecanismo de acción por el que la metformina inhibe la producción hepática de glucosa y atenúa la esteatosis hepática es precisamente activando la AMPK (*Figura 2*).⁴⁰

6. Análogos de la adiponectina

La adiponectina es una novel adipocitokina, expresada específicamente en el tejido adiposo, con una estructura molecular semejante a la colágena. Se ha podido documentar científicamente que posee biofunciones plurales siendo las más relevantes sus efectos antidiabéticos, antiinflamatorios y antiescleróticos. Los niveles de adiponectina disminuyen dramáticamente en presencia de un aumento del tejido adiposo visceral, independiente del índice de masa corporal de la persona. También se ha podido documentar con precisión que las concentraciones plasmáticas de adiponectina se encuentran reducidas en sujetos obesos, diabéticos tipo 2 y que padecen enfermedad isquémica coronaria. La adiponectina inhibe la expresión de TNF- α en macrófagos, en

el tejido adiposo, y en el endotelio (bloqueando de esta manera la expresión de las moléculas de adhesión endotelial ICAM y VCAM), inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular y la conversión de macrófagos a células espumosas. Desde el punto de vista genómico, adenovirus manufacturados con ingeniería genética que expresan adiponectina y que son introducidos en modelos roedores, reducen significativamente las lesiones ateroscleróticas en estos ratones alimentados con una dieta rica en grasa saturada, en comparación con sus controles de litera. Desde el punto de vista clínico, la hipoadiponectinemia se asocia fuertemente a niveles incrementados de proteína C reactiva e interleukina-6. Se ha postulado que la adiponectina es el vínculo bioquímico más cercano entre la obesidad visceral, la resistencia a la insulina y la enfermedad arterial coronaria, actuando desde el tejido adiposo como una proteína plasmática antiaterogénica, antidiabética y antiinflamatoria.^{41,42} Genset SA en París, Francia, ha estado colaborando con el Instituto de Investigación Biomédica en Cambridge, Massachusetts, USA, para desarrollar derivados recombinantes de adiponectina o moléculas análogas pequeñas agonistas no peptídicas. El Consorcio anunció en julio del 2001 que habían podido aislar exitosamente el fragmento biológicamente activo de la adiponectina humana, que han denominado famoxina. Los últimos reportes al respecto indicaban que estudios en fase I para tratar obesidad iniciaron a finales del año 2002. No se ha vuelto a tener noticias al respecto.⁴³

CONCLUSIONES

En primera instancia, es pertinente reiterar que esta revisión cubre exclusivamente los aspectos más relevantes de la categoría mecanística de fármacos para disminuir la obesidad visceral y corregir la lipotoxicidad. Los diferentes objetivos farmacológicos recientemente identificados, descritos previamente, son ejemplos contundentes

Cuadro I. Fármacos para el tratamiento de la obesidad en humanos (fase II ó III).

Compuesto	Fase	Mecanismo de acción	Compañía farmacéutica
Mazindol	En el mercado	Agonista adrenérgico	Novartis
Orlistat	"	Inhibidor de la lipasa	Hoffmann La Roche
Sibutramina	"	SNRI	Knoll
Posatirolin	III	Análogo-hormona estimulante tirotrópica	Dainippon
Sertraline	III	SSRI	Pfizer
Topiramato	III	GABA agonista, glutamato antagonista	Johnson & Johnson
Bupropión	II	Inhibidor de la recaptación de dopamina	Glaxo-Wellcome
Enterostatin	II	Receptor desconocido	AstraZeneca
Linitript	II	CCK-A	Sanofi
Leptina pegilada	II	Anorexigénico	Hoffmann La Roche
AD 9677	II	β 3-agonista adrenérgico	Dainippon-Japón

de la dirección futura hacia la que nos conducirá el contar con la base de datos de la secuenciación del genoma humano y las técnicas moleculares que se perfeccionan día a día, consistentes en microarreglos de DNA, perfiles de expresión de mRNA en humanos y modelos animales, y la ingeniería genética para eliminar (knockout) o sobreexpresar el producto proteico de genes candidatos en dichos modelos animales.^{44,45} Dada la naturaleza multifactorial de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la génesis de la obesidad y la diabetes tipo 2, se espera que en un futuro sea posible caracterizar subfenotipos de esta enfermedad y/o marcadores genéticos específicos en diferentes individuos, para poder seleccionar terapias farmacológicas más específicas para distintos subgrupos de pacientes en riesgo de desarrollar diabetes. Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad que actualmente se encuentran en fases II o III de investigación en humanos se presentan en el *cuadro I*.

RECONOCIMIENTO

Este trabajo fue patrocinado en parte por aportaciones de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos, codificados como grants HL4522, HL28972, DK059264 y HD41111, y proporcionados a la Southwest Foundation for Biomedical Research.

BIBLIOGRAFÍA

- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med*. 1997; 14(Suppl 5): S1-85.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 453-458.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001 13; 414(6865): 813-820.
- Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 2: S39-45.
- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486-2496.
- Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3(1): 73-79.
- Shafir E. Development and consequences of insulin resistance: lessons from animals with hyperinsulinaemia. *Diabetes Metab* 1996; 22(2): 122-131.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286(10): 1195-1200.
- Moore BJ. Diabetes[®], a registered trademark of Shape Up America! www.shapeup.org
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
- Bastarrachea-Sosa RA, Castro-Martínez G, Laviada-Molina H, Yza-Villanueva R, Llamas-Esperón G, Comuzzie AG. Aspectos endocrinos, metabólicos y genéticos de la disfunción endotelial y su relación con la obesidad visceral. *Medicina Interna de México* (En prensa).
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.
- Olefsky JM, Saltiel AR. PPAR gamma and the treatment of insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(9): 362-368.
- Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Hernández-Escalante V, Tejero E, Montero JC, Comuzzie AG. Medicina basada en evidencias para el desarrollo de fármacos antiobesidad: conceptos actuales y perspectivas futuras. *Revista Obesidad*. Órgano Oficial de Comunicación de la Federación Latinoamericana de Obesidad (FLASO). En prensa.
- Raji A, Plutzky J. Insulin resistance, diabetes, and atherosclerosis: thiazolidinediones as therapeutic interventions. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4(6): 514-521.
- Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, Arita Y, Kihara S, Matsuzawa. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38(2): 202-206.
- Bastarrachea RA, Kent Jr JW, Cai G, Cole SA, Comuzzie AG. *Understanding the pathogenesis of common complex diseases through the genetic basis of obesity*. Book Chapter (Submitted) December 2003.
- Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410(2-3): 131-145.
- Mayerson AB, Inzucchi SE. Type 2 diabetes therapy. A pathophysiologically based approach. *Postgrad Med* 2002; 111(3): 83-84, 87-92, 95.
- Sarabu R. Metabolic diseases drug discovery world summit. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12(10): 1721-1726.
- Clapham JC, Arch JP, Tadayyon M. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol Ther* 2001; 89(1): 81-121.
- Xu J. Metabolic Diseases Drug Discovery world Summit-SRI Conference. Diabetes and obesity. *Drugs* 2003; 6(9): 850-851.
- Bray GA, Greemay FL. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr Rev* 1999; 20(6): 805-875.
- Liu G. Metabolic diseases drug discovery world summit. *Expert Opin Emerg Drugs* 2003; 8(2): 577-582.
- Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(3): E468-474.
- Pierroz DD, Ziotopoulou M, Ungsunan L, Moschos S, Flier JS, Mantzoros CS. Effects of acute and chronic administration of the melanocortin agonist MTII in mice with diet-induced obesity. *Diabetes* 2002; 51(5): 1337-1345.
- Hewitt KN, Lee MD, Dourish CT, Clifton PG. Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71(4): 691-700.
- Hirst GC, Aquino C, Birkemo L, Croom DK, Dezube M, Dougherty RW Jr, Ervin GN, Grizzle MK, Henke B, James MK,

- Johnson MF, Momtahn T, Queen KL, Sherrill RG, Szewczyk J, Willson TM, Sugg EE. Discovery of 1.5-benzodiazepines with peripheral cholecystokinin (CCK-A) receptor agonist activity (II): Optimization of the C3 amino substituent. *J Med Chem* 1996; 39(26): 5236-5245.
29. Clark RV et al. *ENDO 2002-84th Annual Meeting of Endocrine Society*. San Francisco, FL, USA, Abstract P3-441.
30. Bastarrachea SR, Laviada MH, Machado DI. El eje adipopancréatico: Hacia un nuevo enfoque terapéutico para prevenir la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10(3): 121.
31. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-435.
32. Willson TM, Brown PJ, Stembach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000; 43(4): 527-550.
33. Gerhold DL, Liu F, Jiang G, Li Z, Xu J, Lu M, Sachs JR, Bagchi A, Fridman A, Holder DJ, Doebber TW, Berger J, Elbrecht A, Moller DE, Zhang BB. Gene expression profile of adipocyte differentiation and its regulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Endocrinology* 2002; 143(6): 210-218.
34. Way JM, Harrington WW, Brown KK, Gottschalk WK, Sundseth SS, Mansfield TA, Ramachandran RK, Willson TM, Kliewer SA. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology* 2001; 142(3): 1269-1277.
35. Berger J, Tanen M, Elbrecht A, Hermanowski-Vosatka A, Moller DE, Wright SD, Thieringer R. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11 beta -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 2001; 276(16): 12629-12635.
36. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5159-5165.
37. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, Higa M, Zhou YT, Unger RH. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem* 2001; 276(8): 5629-5635.
38. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999; 277 (1 Pt 1): E1-10.
39. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000; 288: 229-300.
40. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1167-1174.
41. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-566.
42. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(1): 29-33.
43. Saltiel AR. You are what you secrete. *Nat Med*. 2001; 7(8): 887-888.
44. Bastarrachea RA, Tejero ME, Cole SA, Cai G, Proffitt M, Comuzzie AG. Estudios sobre genética del síndrome metabólico y obesidad en un modelo de primates no humanos: potencial relevancia para la investigación clínica y biomédica. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. (En prensa).
45. Brockmann GA, Bevova MR. Using mouse models to dissect the genetics of obesity. *Trends Genet* 2002; 18: 367-376.