

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen
Volume **13**

Número
Number **5**

Enero-Marzo
January-March **2005**

Artículo:

Aplicación de la farmacogenómica en
las acciones del hepatocito relacionadas
con el metabolismo de la glucosa
(2º Artículo)

Derechos reservados, Copyright © 2005:
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

Aplicación de la farmacogenómica en las acciones del hepatocito relacionadas con el metabolismo de la glucosa (2º Artículo)

Raúl A Bastarrachea,* Juan Rosas-Guzmán,** Jack Kent Jr,* Guowen Cai,* Jorge Téllez-Mendoza,*** Anthony G Comuzzie*

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

** Clínica de Endocrinología y Nutrición. Centro de Especialidades Médicas de Celaya. Celaya, Guanajuato, México.

*** Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Diabetes y Obesidad. México, D.F.

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.sfsb.org

Fecha de recepción: 22-Enero-2005
Fecha de aceptación: 22-Marzo-2005

"De un exceso de grasa la diabetes comienza y de un exceso de grasa el diabético muere" EP Joslin, 1927

Resumen

El tratamiento farmacológico actual para la diabetes incluye la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la producción endógena de glucosa y el aumento en la sensibilidad a las acciones de la insulina. Sin embargo, todo parece indicar que es necesario desarrollar terapias mucho más eficaces. Descubrimientos moleculares recientes para entender la interacción entre el metabolismo de los ácidos grasos y los carbohidratos empiezan a ofrecernos una guía muy sólida para desarrollar nuevos compuestos farmacológicos en este campo. Estos objetivos biológicos promisorios comienzan a emergecer y dan lugar al desarrollo de fármacos como los antagonistas no peptídicos del receptor del glucagón y varios objetivos enzimáticos hepáticos que regulan y controlan las vías bioquímicas gluconeogénicas y glucogenolíticas. La investigación genómica del eje insulino-glucosa ha proporcionado valiosa información sobre los cambios en la expresión genética a nivel del transcriptoma en la diabetes. Los microarreglos de cDNA y los arreglos de oligonucleótidos han facilitado la cuantificación simultánea de miles de RNA mensajeros, proporcionando un mecanismo para la evaluación profunda de estos niveles de expresión. Estas técnicas comparan el nivel de expresión del mRNA en tejidos de modelos animales y humanos delgados y obesos. Los cambios observados en esta expresión genética tisular son indicativos de la transición molecular de un estado de delgadez a un estado de obesidad, reflejando al mismo tiempo la biología celular de la patogénesis de la diabetes. La comparación de estos cambios en varios tejidos (músculo, hígado, tejido adiposo) entre sujetos delgados y obesos nos permitirá descubrir patrones en la expresión diferencial de genes cuando un fármaco es administrado. Con estas modernas investigaciones para descubrir nuevos fármacos, las perspectivas se vislumbran con optimismo para el desarrollo de terapias que de manera segura y eficaz traten la diabetes y prevengan sus complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: Antagonistas del receptor de glucagón, vías gluconeogénicas, vías glucogenolíticas, categorías mecanísticas, microarreglos de cDNA, arreglos de oligonucleótidos. Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(1)Enero-Marzo. 24-32.

Abstract

Current drug treatments for type 2 diabetes include stimulation of insulin secretion, inhibition of endogenous glucose production and enhancement of insulin sensitivity. However, more efficacious therapies are needed. Recent molecular developments in understanding the interaction between carbohydrate and fatty acid metabolism may guide us to novel pharmacological agents.

logical targets in this area. Promising biological targets are also emerging such as non-peptide glucagon-receptor antagonists, and several hepatic enzyme targets that regulate rate-controlling steps in the gluconeogenic or glycogenolytic pathways. Genomic examination of the insulin-glucose axis has provided a wealth of information about changes in gene expression in diabetes. cDNA microarrays and oligonucleotide arrays facilitate the simultaneous quantitation of thousands of mRNAs and provide a comprehensive assessment of expression levels. These techniques examine the level of mRNA gene expression in tissues from lean and obese animal models and humans. The observed changes in gene expression indicate the molecular transition from the lean to obese state and reflect the cell biology in the pathogenesis of diabetes. The comparison of several types of tissues (muscle, liver, adipose tissue) among lean and obese study subjects will allow us to discover patterns of differential gene expression when a drug is administered. With these new opportunities for drug discovery, the prospects are optimistic for development of therapies to effectively manage diabetes and prevent its long term complications.

Key words: Glucagon-receptor antagonists, gluconeogenic pathways, glycogenolytic pathways, mechanistic categories, cDNA microarrays, oligonucleotide arrays.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(1)January-March. 24-32.

INTRODUCCIÓN

La obesidad y la DMT2 frecuentemente ocurren al mismo tiempo. Un número muy elevado de estudios ha demostrado que la obesidad es el factor de riesgo más categórico para el desarrollo ulterior de la DMT2. Ambas patologías cursan con alteraciones moleculares compatibles con resistencia a la insulina glucometabólica y alteraciones en el camino metabólico común de las lipoproteínas. Ambas condiciones se encuentran (en muy buena parte) determinadas genéticamente. La gran mayoría de los sujetos que cursan con obesidad y el 85-90% de los pacientes diabéticos tienen una composición corporal alterada, un exceso de grasa corporal y anormalidades endocrinas múltiples (caracterizadas principalmente por un hipercortisolismo funcional, y un hipogonadismo secundario). Ambas presentan datos clínicos compatibles con el síndrome metabólico, y comparten un fondo genéticamente determinado que las predispone a cursar con estas anormalidades metabólicas. De estas observaciones se ha acuñado la idea de que la obesidad debería ser fuertemente considerada como un real estado prediabético, y que la DMT2 debería ser interpretada como una enfermedad secundaria al exceso y/o disfunción de la grasa corporal. Es un hecho que nuestros objetivos se están moviendo a velocidades espectaculares del simple hecho de controlar la DMT2 hacia la total prevención de su aparición. Ya que la diabetes tipo 2 es dependiente de la existencia de un exceso y/o disfunción de la grasa corporal, y la obesidad es la causa etiológica principal en su génesis, se ha propuesto el término "diabesidad" para denominar a ambas patologías, implicando todas las causas de diabetes tipo 2 secundarias o dependientes de la obesidad.^{1,2}

La identificación de los procesos moduladores de la expresión genética de proteínas y enzimas claves dentro de los caminos metabólicos y bioquímicos que jue-

gan un papel primordial en la patogénesis de la diabetes, ha dejado al descubierto una amplia variedad de objetivos farmacológicos moleculares específicos. Aunque un enfoque farmacogenómico para prevenir o revertir las anormalidades de los productos de expresión codificados por las posibles variantes genéticas específicas causantes de la enfermedad es aún muy lejano, existe optimismo que a mediano plazo se pueda contar con fármacos cuyo mecanismo de acción se desarrolle a través de objetivos endocrinomoleculares específicos en base a la sólida comprensión de la patogénesis de la DMT2 y el síndrome metabólico. Este enfoque empieza a denominarse farmacogenómica antidiabesidad e incluye categorías mecanísticas resultantes de objetivos farmacológicos específicos dirigidos a modular las vías moleculares y genómicas que explican la biología endocrina, paracrina, protrombótica y proinflamatoria del adiposito, la regulación de la producción endógena de glucosa por el hepatocito, la habilidad de la glucosa para provocar la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas, y la propia señalización de la insulina a través de su receptor.³⁻⁵

IDENTIFICANDO OBJETIVOS MOLECULARES PARA DESARROLLAR NUEVOS FÁRMACOS

Se ha postulado que el tratamiento farmacológico actual de la diabetes tipo 2 surgió del desarrollo de medicamentos sin un sólido y profundo conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, y sin objetivos moleculares definidos por las obvias razones de no contar con los avances en ingeniería genética y biología molecular y celular con las que contamos hoy en día. Por lo anterior, existe una necesidad de contar con enfoques más precisos que no solamente disminuyan los niveles de glucosa, sino que impacten en el exceso de tejido adiposo⁶ y en

las complicaciones secundarias a la enfermedad cardiovascular aterosclerosa y la dislipidemia del diabético, mejorando el daño vascular y la disfunción endotelial y/o incidiendo sobre los productos de expresión endocrina y paracrína derivados del tejido adiposo.^{7,8} Es por esta razón que el conocer a través de medicina basada en evidencia y la investigación científica (efectuada en modelos roedores transgénicos y de knockout genético) cuáles son las vías endocrinomoleculares y metabólicas apropiadas, nos conduce con mayor precisión al desarrollo de fármacos con mecanismos moleculares definidos y específicos.

El abrumador avance en el conocimiento genómico ha resultado en la identificación de objetivos endocrinomoleculares farmacológicos que se han agrupado en categorías mecanísticas:⁹

- A. Fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad¹⁰
- B. Fármacos reductores de la producción excesiva de glucosa hepática
- C. Fármacos que incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa
- D. Fármacos específicos para objetivos moleculares en la vía de señalización de la insulina

Éste es el segundo de cuatro artículos sobre aspectos farmacogenómicos de la diabetes, y presenta la categoría mecanística endocrinomolecular de los novedosos objetivos farmacológicos enfocados a reducir la deletérea producción de glucosa hepática en ayunas. Se revisan los nuevos antagonistas no peptídicos del receptor de glucagón, los objetivos moleculares dirigidos a varias enzimas expresadas por genes que regulan el control de las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas (principalmente inhibidores de la fosforilasa hepática de glucógeno, e inhibidores de la glucosa 6 fosfatasa), así como los antagonistas selectivos del receptor hepático de glucocorticoides. También se revisa el impacto del perfil diferencial de expresión que a nivel del hepatocito ejercen los genes lipooxidativos o lipogénicos (al comparar dicha expresión en personas obesas o delgadas) en la génesis de la diabetes, y en modular su expresión diferencial con la utilización de fármacos para el tratamiento de esta patología.

EL PAPEL CRÍTICO DE LOS HEPATOCITOS EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

El hígado tiene un papel primordial en la regulación de la producción endógena de glucosa, a través de la síntesis *de novo* (gluconeogénesis), o el catabolismo del glucógeno (glucogenólisis). El incremento en la producción he-

pática de glucosa es por mucho el principal responsable de hiperglucemia franca, en particular hiperglucemia en ayunas, en pacientes diabéticos.¹¹ Mantener niveles de glucosa sanguínea dentro de rangos muy estrechos, representa una función crítica fisiológica, requiere de la integración y coordinación de vías metabólicas múltiples e involucra varios tipos celulares que incluye un papel prominente de los hepatocitos. Bajo un control hormonal estricto, los hepatocitos pueden responder a estados de ayuno o ingesta de alimentos en exceso ya sea almacenando o manufacturando glucosa tanto como sea necesario. Durante el estado de ayuno, los efectos del glucagón evitan la hipoglucemia al estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis e iniciar la liberación de glucosa hepática hacia la circulación. Durante el estado postprandial, la insulina previene la hiperglucemia, en parte, al suprimir la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis, facilitando al mismo tiempo la síntesis de glucógeno hepático. Para efectuar estas acciones, se encuentran involucradas enzimas que son reguladas transcripcionalmente, así como otros tipos de actividad enzimática modulada a través de fosforilaciones y regulación alostérica distinto del sitio activo de la enzima. En la diabetes tipo 2, la glucosa es producida en exceso por el hepatocito y no es metabolizada por otros órganos, debido a una disminución relativa de insulina o una respuesta hepática disminuida a la insulina.¹² Varios objetivos moleculares farmacológicos en el hígado ofrecen nuevos enfoques para intentar atenuar la excesiva producción hepática de glucosa en el diabético.

GLUCAGÓN

El glucagón es una hormona conocida que contribuye a la hiperglucemia a través de la inducción de las vías gluconeogénicas y glucogenolíticas. Es producida en las células A de los islotes pancreáticos. El glucagón eleva la glucosa sanguínea al estimular la adenil-ciclase en las células hepáticas. La consecuencia es la activación de la fosforilasa que induce a la degradación del glucógeno. Su secreción es incrementada por la estimulación de los nervios simpáticos en el páncreas y este efecto simpático es mediado vía receptores β -adrenérgicos y AMP cíclico. La proteína cinasa activada por el AMP cíclico formado a partir de las acciones del glucagón, influye profundamente en las acciones de la glucosa-6 fosfato, inhibe la síntesis de glucógeno, facilita la glucogenólisis e inhibe la conversión de ácido fosfoenolpirúvico a ácido pirúvico. El glucagón aumenta la gluconeogénesis a través de los aminoácidos disponibles en el hígado, incrementa también la formación de cuerpos cetónicos a través de sus acciones lipolíticas, al disminuir la malonil-CoA hepática. Su secreción se disminuye ante el aumento de glucosa plasmática.

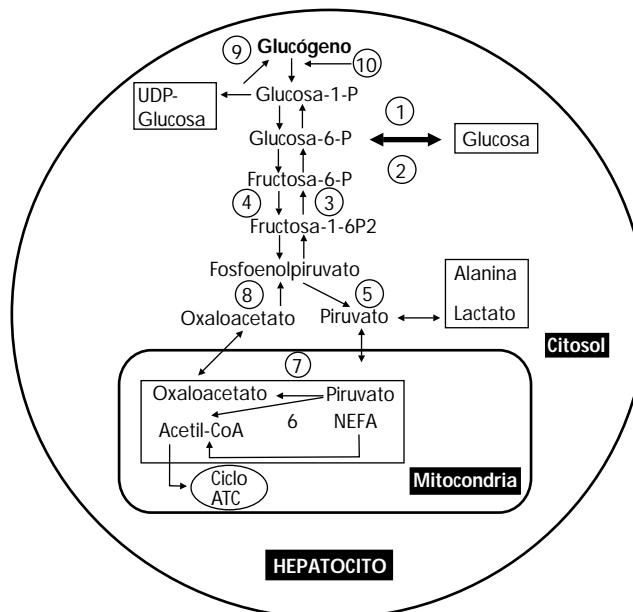
ca y este efecto inhibitorio requiere la presencia de insulina. Por lo tanto, se debe tener en mente que la insulina es glucógeno estimulante, antiguconeogénica, antilipolítica y antacetósica en sus acciones. Favorece la absorción y el almacenamiento de nutrientes y es la "hormona para almacenar energía". Por el contrario, el glucagón es glucogenolítico, gluconeogénico, lipolítico y cetogénico, su acción es movilizar la energía almacenada y por lo tanto se considera como una hormona "que libera energía".^{13,14}

El receptor de glucagón es un receptor acoplado a los siete dominios transmembrana de la proteína G y presenta un objetivo atractivo para el desarrollo de moléculas pequeñas antagonistas. Los anticuerpos neutralizantes y antagonistas peptídicos de los receptores han demostrado ser efectivos *in vivo*. Una observación importante de la mayoría de los estudios farmacológicos sobre el glucagón ha demostrado que dependiendo del modelo animal estudiado, la deficiencia selectiva de glucagón inducida es modesta en modelos roedores y sustancial en conejos, sugiriendo que juega un papel apropiado en mantener la euglucemia y es un factor diabetogénico importante. Los datos obtenidos en los estudios efectuados sugieren que el antagonismo del glucagón podría tener un papel benéfico y seguro como enfoque terapéutico en individuos diabéticos selectos. Las diferentes clases de compuestos antagonistas de los receptores del glucagón que se han estudiado son las quinoxalinas, los mercaptobenzimidazoles, los diarilpirroles, los quinalonhydrazones, y las hidrazidas.^{15,16} Un estudio interesante efectuado en ratas adultas tratadas con estreptozoticina severamente hiperglucémicas hace algunos años, demostró que la inyección intravenosa de anticuerpos monoclonales antiglucagón provocó una selectiva deficiencia de glucagón abriendo su efecto hiperglucémico. El hallazgo más importante del estudio demostró que la neutralización del glucagón solamente conlleva a normoglucemia en presencia de insulina.¹⁷ Existe un antagonista no peptídico del receptor del glucagón que ha demostrado una eficacia promisoria en estadios tempranos de investigación en humanos. Tiene una afinidad de unión competitiva con el receptor de glucagón y se denomina NNC 92-1687.² Es de la familia de los benzimidazoles.¹⁸ Existe otro compuesto denominado skyrin que proviene de la bisantroquinona fungótica, que ha mostrado un antagonismo funcional al glucagón, a través de desacoplar el receptor de glucagón de la activación de la adenil-ciclasa en membranas hepáticas de ratas. Skyrin tiene una actividad altamente selectiva. Skyrin es el primer agente no peptídico de peso molecular pequeño en el que se ha demostrado que interfiere y provoca un desacoplamiento del glucagón con la adenil-ciclasa independiente de la unión al receptor de glucagón. Los resultados de los es-

tudios con skyrin indican que este desacoplamiento funcional del receptor humano de glucagón de la producción de cAMP da como resultado efectos metabólicos compatibles con la reducción de la liberación de glucosa hepática.¹⁹

VÍAS GLUCONEOGENÉTICAS Y GLUCOGENOLÍTICAS

Más allá del control de las acciones del glucagón, varias enzimas que regulan los pasos bioquímicos que ocurren en las vías gluconeogénicas o glucogenolíticas son objetivos moleculares obvios para intervención terapéutica (Figura 1). Un enfoque que ha avanzado a etapas preliminares de investigación clínica basa su mecanismo de acción molecular en la inhibición del producto enzimático proteico codificado por el gen que expresa la fosforilasa de glucógeno hepática. Esta enzima cataliza la liberación de glucosa monomérica del glucógeno almacenado. Los inhibidores de la fosforilasa de glucógeno inhiben la liberación de glucosa al disminuir el catabolismo del glucógeno hepático. A pesar de escasas evidencias indicando que la glucogenólisis podría colaborar con una fracción muy pequeña de la producción total de glucosa hepática



1. Glucosa-6-fosfatasa
2. Glucocinasa
3. Fosfofructokinasa-1
4. Fructosa-1,6-difosfatasa
5. Piruvato cinasa
6. Piruvato deshidrogenasa
7. Piruvato carboxilasa
8. PEPCK
9. Glucógeno sintetasa
10. Glucógeno fosforilasa

(NEFA: ácidos grasos no esenciales)

Figura 1. Objetivos enzimáticos hepáticos expresados por genes que regulan las vías bioquímicas gluconeogénicas y glucogenolíticas.

en la diabetes tipo 2,²⁰ una molécula inhibitoria denominada cloroindol-carboxamida ha demostrado propiedades de fuerte unión a un novedoso sitio alostérico (distinto del sitio activo de la enzima) de la fosforilasa de glucógeno. Este compuesto ha demostrado ser altamente efectivo en modelos roedores con diabetes franca. Ésta es la primera descripción del objetivo molecular fosforilasa de glucógeno humano unido en un complejo a un inhibidor alostérico. Esta clase de compuestos que se unen a este sitio alostérico son los más potentes de los inhibidores de las fosforilasas hepáticas.²¹ Otras enzimas hepáticas como objetivos moleculares han recibido una atención más limitada, e incluyen la fructosa-1-6-bifosfatasa cuya inhibición bloquea selectivamente la gluconeogénesis al evitar la conversión de fructosa-1-6-bifosfato en fructosa-6-fosfato. La inhibición de otra enzima, la glucosa-6-fosfatasa, bloquea el paso final de la producción hepática de glucosa común a ambas vías la gluconeogénica y la glucogenolítica. Los potenciales inconvenientes que presenta el bloquear la producción hepática de glucosa se relacionan con la hipoglucemia, la acumulación hepática de triglicéridos y un incremento relativo en los niveles plasmáticos de lactato.^{22,23}

GLUCOCORTICOIDES Y LA REGULACIÓN DE GLUCOSA HEPÁTICA

Los glucocorticoides (GCs) juegan un papel muy importante en la regulación de la liberación de glucosa hepática. Clínicamente, una elevación de glucocorticoides resulta en resistencia a la insulina e hiperglucemia, y una reducción de GCs mejora la sensibilidad a las acciones de la insulina.²⁴ Se postula que el diseño de antagonistas del receptor de glucocorticoides (GC-Rs) bloquea los efectos fisiológicos de los GCs. Sin embargo, el papel crítico que juegan los GCs en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y la toxicidad potencial (hipertensión, fatiga crónica, hipersecreción de cortisol) que podría ocurrir debido a un bloqueo no selectivo del GC-R, obliga a requerir un antagonismo altamente selectivo en el hígado del receptor de glucocorticoides para tratar de manera segura la diabetes tipo 2. Los laboratorios Abbott han presentado el primer antagonista hepático selectivo del GC-R. La especificidad hepática del compuesto desarrollado A-348441 fue demostrada contra mifepristone (RU-486), un fármaco indicado en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, al inhibir de manera no selectiva los GC-Rs.²⁵ Los investigadores exploraron la conjugación de ácidos biliares y unieron el potente inhibidor no selectivo de GCs RU-486 con ácido cólico. El ácido cólico penetra al intestino y al hígado vía transportadores de ácido biliar y de esta manera se minimiza potencialmente la exposición sistémica a RU-486. De esta manera surge el diseño

cristalográfico del compuesto A-348441. La eficacia de este compuesto en disminuir la glucosa sanguínea fue observada consistentemente en roedores mutantes diabéticos *ob/ob*, en ratas Zucker *fa/fa*, y perros conscientes (no anestesiados). A-348441 redujo de 25 a 61% la liberación hepática de glucosa en las ratas Zucker *fa/fa* insulinoresistentes, con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día por 8 días. Cuando se comparó con mifepristone, A-348441 demostró una eficacia incrementada y mucho menos efectos indeseables. Por lo anterior, A-348441 presenta un novedoso enfoque para mejorar el tratamiento de la diabetes tipo 2, al inhibir selectivamente los receptores hepáticos de glucocorticoides.^{26,27}

EXPRESIÓN GENÉTICA DEL HEPATOCITO, CINÉTICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS INTRAHEPÁTICOS Y DESARROLLO DE DIABESIDAD

El modelo fisiopatológico más aceptado hoy en día que pretende explicar la génesis de la diabetes tipo 2 implica que una distribución de grasa acumulada predominantemente en la región intraabdominal es el factor de riesgo más importante para su desarrollo y para la aparición de las anormalidades observadas en la obesidad. Estas anormalidades incluyen la resistencia a las acciones de la insulina a nivel de la captación muscular de glucosa, la producción de glucosa endógena y un incremento en la producción de triglicéridos y VLDL, secundarias a un exceso de ácidos grasos libres circulantes (FFA) provenientes de la lipólisis del tejido adiposo visceral, que son transportados desde la vena porta hacia el hígado, exponiendo a la glándula hepática a una mayor proporción de FFA que proviene del tejido visceral que de la circulación sistémica.²⁸

Este modelo se encuentra seriamente cuestionado en la actualidad ya que a través de estudios sofisticados utilizando marcadores específicos para efectuar mediciones en la cinética de los ácidos grasos a nivel del lecho esplácnico y visceral, aunado a mediciones de la cantidad exacta de grasa regional acumulada en la región visceral y superficial por medio de resonancia magnética por imágenes y tomografía computarizada, y a mediciones de la sensibilidad muscular a la insulina a través del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, se ha podido determinar que únicamente el 5% (en personas delgadas) y el 20% (en personas obesas) de ácidos grasos libres que alcanzan la vena porta se generan en el tejido adiposo visceral. La mayoría de los ácidos grasos libres que alcanzan el hígado se derivan de la lipólisis de la grasa subcutánea, son liberados a la circulación venosa, y posteriormente transportados a los tejidos esplácnicos por la circulación arterial. Llegan al hígado a través de la vena porta y la arteria hepática, responsables del 80% y del

20% del flujo sanguíneo hepático respectivamente. Lo anterior parece indicar que la grasa visceral no es probablemente el factor más importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina debido a que la proporción de ácidos grasos libres en la vena porta derivados de lipólisis de la grasa intraabdominal (cerca del 20%) es mucho menor que la derivada de la grasa subcutánea (cerca del 80%) en personas con sobrepeso. Además, muy contados ácidos grasos secretados desde la grasa visceral hacia la porta y el hígado (cerca del 14%) realmente alcanzan llegar al músculo esquelético desde ese tejido, ya que son metabolizados por el hígado y no entran a la circulación general. Por lo tanto, es poco probable que los ácidos grasos libres provenientes desde la grasa visceral causen resistencia a la insulina muscular.²⁹ Independiente de la controversia, el modelo propone a los ácidos grasos libres como el factor central en la fisiopatología de la diabesidad. Sin embargo, el punto importante es resaltar que el órgano clave en el flujo de ácidos grasos es el hígado.²⁹

Otro modelo interesante que pretende explicar el desarrollo de la diabesidad y sus manifestaciones clínicas y bioquímicas asociadas es el que la considera una enfermedad de "fase aguda". Postula que niveles elevados de citocinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF- α son expresadas desde muchos órganos clave como el tejido adiposo, los macrófagos y el endotelio, bajo la influencia de estímulos como una nutrición en exceso, estímulos genéticos o metabólicos fetales preprogramados. Estas citocinas actúan sobre el hígado e intervienen profundamente en producir el perfil dislipidémico del paciente obeso con síndrome metabólico (niveles elevados de VLDL, niveles disminuidos de HDL, niveles elevados de Apo B, niveles elevados de triglicéridos y de LDL densas y pequeñas). También promueven la liberación desde el hígado a la circulación general de proteínas de fase aguda consideradas factores o marcadores de riesgo aterosclerótico y disfunción endotelial como son el fibrinógeno, ácido sálico, amilioide sérico A, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)-1 y proteína C reactiva. Este modelo pretende presentar al sistema inmune innato y a las citocinas como el factor central en la fisiopatología de la diabesidad. Sin embargo, el punto importante en resaltar es que el órgano que responde a los estímulos secundarios a las citocinas proinflamatorias y protrombóticas alterando el camino metabólico común de las lipoproteínas y expresando la liberación de marcadores de riesgo cardiovascular es la glándula hepática.³⁰

Un último modelo a presentar involucra estados de adiposidad excesiva y ausencia corporal de tejido adiposo. Modelos roedores mutantes han demostrado que la ausencia completa del gen *ob* causa una aleptinemia cuyas manifestaciones son los fenotipos de obesidad ex-

trema y diabetes tipo 2. La eliminación del tejido adiposo en roedores con técnicas de ingeniería genética que lentamente se vuelven rutinarias en laboratorios de experimentación genómica, da lugar a la aparición de fenotipos similares como resistencia a la insulina severa y diabetes tipo 2. Este tipo de modelos roedores es denominado lipodistrofico. El punto a considerar es que tanto en la obesidad (exceso de grasa) como en la lipodistrofia (ausencia de grasa) la desregulación del tejido adiposo da lugar al desarrollo de diabetes tipo 2. Tres factores de transcripción son la clave de la transición en el desarrollo de un preadipocito no funcional a un adipocito maduro desde el punto de vista endocrino y paracrino. Cabe recordar que los preadipocitos son no funcionales, o sea, carecen de la capacidad de acumular lípidos. Dichos factores nucleares son el factor C/EBP α , el receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) γ , y la proteína vinculadora del elemento regulador de esteróles (SREBP) 1. Esta última es el factor de transcripción más importante en el metabolismo de los lípidos. La expresión elevada de estos tres factores durante la diferenciación del adipocito dan lugar a la expresión de la cascada de genes metabólicos que incluyen entre muchos otros al gen que expresa GLUT4 y al de las proteínas transportadoras de ácidos grasos (Fatty Acid Binding Proteins o FABPs por sus siglas en inglés) para constituir el adipocito maduro y funcional.^{31,32}

Utilizando técnicas genómicas de microarreglos de cDNA y arreglos de oligonucleótidos, técnicas que facilitan la cuantificación simultánea de miles de mRNA y proveen una amplia información sobre los niveles de expresión,^{33,34} se pudo determinar que al comparar el perfil de expresión genética entre roedores obesos y delgados se puso al descubierto un patrón muy amplio de expresión genética diferente y alterada. Los cambios en la expresión de genes en ambos grupos de roedores representan la transición de un estado de delgadez a un estado de obesidad cuyo significado se relaciona con la progresión de la obesidad a la diabetes tipo 2. El hallazgo principal fue el poder determinar que la expresión elevada de genes detectados durante la diferenciación del preadipocito a adipocito funcional se encuentra significativamente disminuida en los adipositos maduros de los roedores obesos. Esta expresión disminuida incluyó los factores de transcripción C/EBP α , SREBP1 y PPAR γ , y los genes involucrados en el metabolismo lipídico, teniendo entre los más importantes los que expresan glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, sintetasa de ácidos grasos y el gen que expresa el receptor adrenérgico $\beta 3$. La traducción fisiológica molecular indica que el adipocito del animal obeso se comporta como un preadipocito: existe una disminución de los genes adipogénicos, una disminución de la capacidad lipogénica, una capacidad reducida

para sintetizar ácidos grasos, y una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina (resistencia a su acción).^{35,36}

Todo parece indicar que cuando los adipocitos maduros en la obesidad se vuelven no funcionales, el exceso de lípidos se acumula en el hígado. En efecto, en modelos roedores de obesidad, los niveles de triglicéridos y la expresión de genes lipogénicos como SREBP1, la sintetasa de ácidos grasos, la enzima málica entre muchos otros, se encuentran significativamente incrementados en el hepatocito. La consecuencia final es esteatosis hepática, lipotoxicidad, lipoapoptosis e hiperglucemia. Son los mismos genes que se encuentran disminuidos en el preadipocito y en el adipocito maduro de la obesidad hipertrófica. Hallazgos similares se observan en el roedor lipoatrófico. Parece ser que la carga lipogénica (síntesis y almacenamiento de ácidos grasos) sufre una desviación desde el tejido adiposo hacia el hígado, con lo que se inicia el depósito de lípidos en tejidos no adiposos. Con la diabetes lipoatrófica la implantación quirúrgica de tejido adiposo funcional corrige los defectos metabólicos. El efecto antidiabético se encuentra en proporción directa a la cantidad de grasa trasplantada: mientras existan más adipocitos funcionales, la normalización de la hiperglucemia será mucho más acentuada.^{37,38}

Estos conceptos sobre el perfil de expresión diferencial de genes lipogénicos en el tejido adiposo y en el hígado, nos han ayudado a entender mejor el mecanismo molecular de acción de las tiazolidinedionas (TZD). En la obesidad hipertrófica, las TZD reducen la hiperglucemia y mejoran la sensibilidad a las acciones de la insulina al aumentar el número de adipocitos funcionales, situación que refleja la ganancia de peso relativa observada con la administración de esta medicación. Este hecho nos obliga a reflexionar que aunque la obesidad es un factor de riesgo categórico para el desarrollo de la diabetes tipo 2, podría ser que el factor causal sea la falta de adipocitos funcionales y no la abundancia de células grasas totales. Así mismo, nos dirige a considerar que las TZD quizás actúen incrementando la habilidad del hígado a manejar mejor su metabolismo lipídico conjuntamente con su efecto en incrementar la diferenciación en el adipocito.³⁹⁻⁴¹ Este examen genómico del tejido adiposo y del hepatocito nos permite concluir que el tradicional concepto que indica que la obesidad es el factor permisivo que exacerba la susceptibilidad genética de un individuo dado para desarrollar diabetes tipo 2, debe ser actualmente complementado con el hecho de que dicho potencial diabetogénico en el sujeto con sobrepeso depende de la capacidad de la glándula hepática en amortiguar la carga lipogénica que le impone la falta de tejido adiposo funcional.

CONCLUSIONES

El completar la secuencia del genoma humano ha despertado el optimismo para descifrar las bases genómicas de enfermedades comunes y complejas como la obesidad y diabetes tipo 2 (DMT2). Algunos expertos en el tema han profetizado que quizás en las siguientes dos décadas se espera poder efectuar escrutinios a poblaciones enteras o subgrupos específicos para obtener información genética apropiada y poder intervenir a pacientes de manera individualizada con el objetivo de prevenir la aparición de la DMT2. Sin embargo, la realidad es que aún estamos muy lejos de poder identificar las variantes genéticas que ejercen un mayor y categórico impacto en aumentar la susceptibilidad para el desarrollo de estas enfermedades. Pero el panorama no es tan sombrío, ya que el explosivo avance en biología celular y endocrinología molecular han abierto las puertas al conocimiento de las íntimas vías bioquímicas, tanto desde el genoma como del transcriptoma, que predisponen a la aparición de la DMT2, la obesidad y el síndrome metabólico. La amplia gama de objetivos moleculares farmacológicos basados en la identificación de las funciones biológicas relacionadas con las vías genómicas y moleculares determinantes en la patogénesis de la diabetes, ha dado lugar al desarrollo de enfoques farmacológicos a través de categorías mecanísticas, que aunque aún en etapas tempranas en su desarrollo, sin lugar a dudas nos augura un futuro promisorio en la prevención de la aparición de la diabetes tipo 2 y el tratamiento de sus complicaciones micro y macrovasculares.

Con respecto a la categoría mecanística de incidir sobre la producción hepática de glucosa como objetivo para desarrollar fármacos antidiabéticos, aún se necesita recorrer un largo camino para dilucidar los aspectos (algunos aún especulativos) para clarificar en esta etapa inicial de fases de investigación en modelos animales, los riesgos o ventajas que implican el modular o alterar este objetivo endocrinomolecular. Se debe tener presente que la intención de esta revisión sobre la influencia de la farmacogenómica en la génesis de la diabetes y la obesidad es presentar hacia dónde se dirige la investigación molecular en diabetes actualmente, sobre todo la enfocada al diseño de futuros fármacos.

Finalmente, los avances en entender el perfil de expresión diferencial de los genes que codifican proteínas en tejidos claves donde se desarrolla la enfermedad (como es el caso de los hepatocitos en la diabetes) a través del estudio del mRNA, en modelos animales o individuos obesos y delgados o diabéticos vs sanos, nos ofrece la posibilidad de poder determinar la seguridad y eficacia de fármacos actuales o futuros a nivel genómico. También nos brinda la posibilidad de poder determinar

cuál podría ser el tejido que ejerce mayor influencia en la etiopatogenia de esta enfermedad.

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

1. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: Diabesity or obesity dependent diabetes mellitus? *Obes Rev* 2000; 1(2): 57-9.
2. Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9): 1120-1130.
3. Lind P. Interdependence of hepatic lipid and glucose metabolism: novel pharmacological targets for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(4): 395-401.
4. Cai G, Cole SA, Bastarrachea-Sosa RA, Maccluer JW, Blangero J, Comuzzie AG. Quantitative trait locus determining dietary macronutrient intakes is located on human chromosome 2p22. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5): 1410-1414.
5. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410(2-3): 131-145.
6. Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Hernández-Escalante V, Tejero E. Medicina basada en evidencias en el desarrollo de fármacos antiobesidad: conceptos actuales y perspectivas futuras. Revista Obesidad SAOTA 2004; 15(1): on line <http://www.saota.org.ar/obesinews.asp>
7. Beckman J, Raji A, Plutzky J. Peroxisome proliferator activated receptor gamma and its activation in the treatment of insulin resistance and atherosclerosis: issues and opportunities. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18(6): 479-485.
8. Clapham JC, Arch JR, Tadayyon M. Anti-obesity drugs: a critical review of current therapies and future opportunities. *Pharmacol Ther* 2001; 89(1): 81-121.
9. Wagman AS, Nuss JM. Current therapies and emerging targets for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001; 7(6): 417-450.
10. Bastarrachea RA, Tejero E, Cai G, Comuzzie AG. Farmacogenómica de la diabesidad: Corrigiendo las alteraciones glucolipometabólicas secundarias a un exceso de tejido adiposo. *Rev Endocrinol Nutr* 2004; 12(2): 80-89.
11. Vaag A. On the pathophysiology of late onset non-insulin dependent diabetes mellitus. Current controversies and new insights. *Dan Med Bull* 1999; 46(3): 197-234.
12. Klover PJ, Mooney RA. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(5): 753-758.
13. Roden M, Perseghin G, Petersen KF, Hwang JH, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. The roles of insulin and glucagon in the regulation of hepatic glycogen synthesis and turnover in humans. *J Clin Invest* 1996; 97(3): 642-648.
14. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, Consoli A, Giordano M, Bressler P, Delprato S. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism* 2002; 51(9): 1111-1119.
15. Madsen P, Brand CL, Holst JJ, Knudsen B. Advances in non-peptide glucagon receptor antagonists. *Curr Pharm Des* 1999; 5(9): 683-691.
16. Djuric SW, Grihalde N, Lin CW. Glucagon receptor antagonists for the treatment of type II diabetes: current prospects. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(11): 1617-1623.
17. Brand CL, Rolin B, Jorgensen PN, Svendsen I, Kristensen JS, Holst JJ. Immunoneutralization of endogenous glucagon with monoclonal glucagon antibody normalizes hyperglycaemia in moderately streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1994; 37(10): 985-993.
18. Madsen P, Knudsen LB, Wiberg FC, Carr RD. Discovery and structure-activity relationship of the first non-peptide competitive human glucagon receptor antagonists. *J Med Chem* 1998; 41(26): 5150-5157.
19. Parker JC, McPherson RK, Andrews KM, Levy CB, Dubins JS, Chin JE, Perry PV, Hulin B, Perry DA, Inagaki T, Dekker KA, Tachikawa K, Sugie Y, Treadway JL. Effects of skyrin, a receptor-selective glucagon antagonist, in rat and human hepatocytes. *Diabetes* 2000; 49(12): 2079-2086.
20. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, Shulman RG, Shulman GI. Increased rate of glycogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90(4): 1323-1327.
21. Rath VL, Ammirati M, Danstrom JL, Gibbs EM, Hynes TR, Mathiowitz AM, McPherson RK, Olson TV, Treadway JL, Hoover DJ. Human liver glycogen phosphorylase inhibitors bind at a new allosteric site. *Chem Biol* 2000; 7(9): 677-682.
22. Wright SW, Hageman DL, McClure LD, Carlo AA, Treadway JL, Mathiowitz AM, Withka JM, Bauer PH. Allosteric inhibition of fructose-1,6-biphosphatase by anilinoquinazolines. *Biorg Med Chem Lett* 2001; 11(1): 17-21.
23. Parker JC, VanVolkenburg MA, Levy CB, Martin WH, Burk SH, Kwon Y, Giragossian C, Gant TG, Carpinio PA, McPherson RK, Vestergaard P, Treadway JL. Plasma glucose levels are reduced in rats and mice treated with an inhibitor of glucose-6-phosphate translocase. *Diabetes* 1998; 47(10): 1630-1636.
24. Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(S4): S45-S52.
25. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3568-3573.
26. Xu J. Metabolic Diseases Drug Discovery World Summit—SRI conference. Diabetes and obesity. 28-29 July 2003 San Diego, CA, USA. *IDrugs* 2003; 6(9): 850-851.
27. Sarabu R. Metabolic diseases drug discovery world summit. July 28-29, 2003, San Diego, CA, USA. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(10): 1721-1726.
28. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution

- to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(2): 254-260.
29. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *Clin Invest* 2004; 113(11): 1530-1532.
30. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41(10): 1241-1248.
31. MacDougald O, Lane M. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 345-373.
32. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell* 1993; 73: 725-734.
33. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 21: 10-14.
34. Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999; 21: 20-24.
35. Nadler S, Stoehr J, Schueler K, Tanimoto G, Yandell B, Attie, A. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 11371-11376.
36. Soukas A, Cohen P, Soccia N, Friedman J. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000; 14: 963-980.
37. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999; 274: 30028-30032.
38. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipodystrophic mice. *J Clin Investig* 2000; 105: 271-278.
39. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008-1010.
40. Danforth EJR. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000; 26: 13.
41. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman, ML. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Investig* 2000; 106: 1221-1228.