

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la diabetes

Fabio Salamanca-Gómez*

La diabetes tipo 2 o diabetes no insulino dependiente, es un padecimiento poligénico que se presenta con una frecuencia cercana al cinco por ciento en la población adulta. Es más común en algunas poblaciones, como las de micronesia o la de los grupos Pima de Arizona, donde su frecuencia es mayor al 30 por ciento.

Las drogas existentes, las dietas rigurosas y el ejercicio, no siempre son exitosos para prevenir las graves complicaciones, especialmente oculares, renales y cardiovasculares, que suelen presentarse, por lo que en esta entidad resulta de gran importancia el poder desarrollar nuevos procedimientos terapéuticos.

En este sentido resultan muy alentadores dos recientes hallazgos, uno realizado en Canadá, y otro llevado a cabo por un grupo internacional en el que participaron investigadores de Estados Unidos, España y Suecia.

En el primer trabajo, Elchebly y colaboradores¹ desarrollaron ratones mutantes que han perdido el gen que codifica para la enzima protein-tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B). Estos animales tienen dos características importantes: por una parte, pueden ingerir una dieta rica en grasa y NO muestran aumento de peso, y por la otra, son mucho más sensibles a los efectos hipoglicemiantes de la insulina.

Como en la diabetes tipo 2, sí se produce la insulina pero hay resistencia a sus efectos, drogas

que bloquean la enzima PTP-1B pueden resultar de gran utilidad en el tratamiento de este padecimiento. Además, los bloqueadores de la PTP-1B pueden tener efectos terapéuticos en la obesidad.

Los efectos encontrados en los animales "Knockont" (aquellos que han perdido los genes que codifican para la enzima PTP-1B) parecen explicarse de la siguiente manera: La enzima PTP-1B inactiva al receptor de la insulina, que es una tirosina quinasa mediante la remoción de grupos fosfatos, por lo que los animales sin la enzima PTP-1B tienen una actividad casi tres veces mayor del receptor para la insulina. Esto hace que respondan mucho mejor y más rápidamente a la administración de esta hormona. Aunque no está totalmente esclarecida la razón de la falta de aumento de peso con la ingestión de dietas hipercalóricas, estos animales toleraron, sin modificaciones importantes de su peso, la ingestión de dietas con una cantidad de grasas diez veces mayor a la normal.

Los efectos sobre el receptor de la insulina pudieran también observarse en otros receptores, como los de los factores de crecimiento, y estar relacionados con la aparición de tumores. Sin embargo, los animales genéticamente modificados no han presentado neoplasias en un lapso de por lo menos dos años.

El otro hallazgo corresponde al trabajo de Zhang y colaboradores² y es tan revolucionario que puede iniciar una nueva era en el tratamiento de la diabetes.

*Académico Titular

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca Gómez. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Coordinación de Investigación Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Apartado Postal 12-951 México, D.F. 03020

Los investigadores utilizaron un metabolito producido por un hongo proveniente de las selvas africanas y estudiado inicialmente en Madrid. Dicho metabolito pertenece a la familia de las quinonas, recibió la identificación de compuesto L-783,281 y es capaz de estimular la fosforilación del receptor de la insulina 100 veces más que cualquier otro compuesto hasta ahora conocido.

Como ya se mencionó, la insulina ejerce sus efectos mediante la unión a su receptor. Este receptor es una proteína heterotetramérica que consta de dos subunidades α , extracelulares y dos subunidades β intracelulares. La insulina se une a los receptores α mientras que la quinona L-783,281 se une a la porción intracelular, es decir, a las subunidades β .

A concentraciones de sólo 3 a 6 microMolares, el compuesto L-783,281 fue capaz de inducir la mitad del máximo efecto logrado por la insulina sobre su receptor. El compuesto se administró por VIA ORAL a ratones mutantes que constituyen modelos de la diabetes tipo 2 en humanos, los ratones conocidos como db/db y ob/ob, a una dosis de 25 mg/kg, que mantenían una dieta *ad libitum*. En los ratones ob/ob, que tienen valores extremos de hiperinsulinemia, los valores se corrigieron con la administración de una sola dosis oral.

El otro aspecto de gran relevancia es que la acción de la quinona parece ser específica para el receptor de la insulina ya que no tuvo ningún efecto sobre el factor de crecimiento similar a la insulina, ni sobre el factor de crecimiento epidérmico o el factor derivado de plaquetas. Estos hechos y el seguimiento de los animales tratados, parecen evitar los efectos colaterales de otros agentes terapéuticos, tales como hipoglicemias graves, cambios en el pH sanguíneo, falla hepática o problemas gastrointestinales.

Todos estos resultados permiten prever que en corto plazo se iniciarán los ensayos clínicos y que en un futuro cercano, se podrá contar con un tratamiento por vía oral, efectivo y seguro, para los millones de pacientes diabéticos en todo el mundo.

Referencias

1. **Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S y cols.** Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999;283:1544-1548.
2. **Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, Li Z, Zhang Y y cols.** Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. *Science* 1999;284:974-977.