

Factores ambientales y epigenéticos: asociados a la resistencia a la insulina

Environmental and epigenetic factors associated to insulin resistance

Helard Manrique¹

RESUMEN

Los cambios ambientales producidos en el último siglo han permitido cambios que están implicados a la genética y epigenética en el desarrollo de Resistencia a la Insulina (RI), y tienen relación con los cambios dietarios del ser humano con un mayor consumo de carbohidratos simples como fructosa entre otros, y se relaciona en forma directa con la acumulación de grasa intra-abdominal y visceral un mecanismo fisiopatológico relacionado con la epidemia de la obesidad, diabetes y enfermedades cardiometabólicas.

PALABRAS CLAVES: Insulinorresistencia, epigenética, fructosa, diabetes, obesidad.

ABSTRACT

Environmental changes in the past century have allowed changes that are involved genetic and epigenetic in the development of insulin resistance (IR), and are related to dietary changes the human being with a higher intake of simple carbohydrates like fructose among others, and is related directly with the accumulation of intra-abdominal and visceral fat a pathophysiological mechanism related to the epidemic of obesity, diabetes and cardiometabolic diseases.

KEYWORDS: Insulin resistance, epigenetics, fructose, diabetes, obesity.

INTRODUCCIÓN

El panorama actual de la epidemia de la obesidad y de la diabetes está relacionada a los cambios de hábitos alimentarios, sedentarismo, salud emocional, tecnología, urbanismo y su influencia en la evolución del genoma.

Los factores ambientales juegan un rol en la epidemiología de enfermedades no transmisibles, nuestros antepasados pasaron por intoxicaciones microbianas, envenenamientos y muertes accidentales hasta que aprendieron a elegir lo que debían comer y que no comer^{1,2}.

Es evidente que no existen dos poblaciones exactamente iguales y el hombre es el único ser viviente que prácticamente ha poblado todos los continentes y ha sobrevivido en todos los climas registrados hasta la fecha. Por otra parte, el ambiente ha contribuido al cambio de los polimorfismos dentro del genoma humano y éstos son reflejo de las propias mutaciones y de la capacidad de la información genética de adaptarse a las presiones de selección positiva o negativa del entorno, durante miles de años de evolución³.

Las influencias ambientales y genéticas son los principales causas de la diabetes tipo 2, que causa resistencia a la insulina en órganos periféricos y inapropiadamente bajos niveles de insulina y alta secreción de glucagón por los islotes pancreáticos.

La epigenética es el estudio de los factores ambientales que influyen en la alteración de la secuencia de ADN que influyen en los fenotipos y la expresión génica. Efectos epigenéticos pueden estar mediados por cambios relativamente a largo plazo moleculares que incluyen la metilación de la base de citosina de DNA y varias clases de modificación de las histonas.

Nos centraremos en la epigenética en el perfil de las células alfa y beta células pancreáticas humanas y su contribución potencial a la disfunción de los islotes en la diabetes tipo 2⁴.

1. Endocrinólogo Hospital Arzobispo Loayza. Profesor Universidad ????



La revolución de la epigenética se dió en la década del año 2000, cuando los científicos comenzaron a informar que los factores ambientales, desde la maternidad negligente y abuso infantil a una contaminación alta en grasas de la dieta y del aire puede influir en la adición o eliminación de histonas en el ADN que activan los genes que estaban pasivos o apagados. Esta idea de un genoma sensible con el medio ambiente suscita debate ^{5,6,7}.

HISTORIA DEL AZÚCAR Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Dentro de su evolución el hombre característicamente ha vivido de la abundante naturaleza y ha caminado libremente por la faz de la tierra por muchos miles de años y, bruscamente en éstos últimos tiempos, presenta modificaciones importantes en su alimentación, muchos de éstos alimentos proceden de la industria y han contribuido notablemente a estos cambios.

El hombre comía frutas enteras, leche, miel, vegetales, pero no azúcar refinada. El consumo de caña de azúcar en la antigüedad era un lujo importado de tierras lejanas y era muy caro. Se sabe que en la India y en la China se cultivaban la caña de azúcar y ellos extraían el jugo de la misma, pero era muy costosa. En las crónicas griegas y romanas es comparada con la miel y la sal productos de la dieta básica, mientras que en la época de Nerón un escritor le puso el nombre de saccharum. Por otra parte, Dioscórides la describía *“como una especie de miel sólida que se llama saccharum y que se encuentra en las cañas de la India y Arabia y tiene la consistencia de la sal crujiente”*.

El negocio del azúcar fue muy próspero desde los Persas, árabes, luego en Europa y América, la cual tenía un alto costo, aun así, Napoleón Bonaparte dejó su huella en la historia del azúcar tanto como productor y consumidor. Benjamín Delessert encontró la forma de procesar azúcar de la remolacha de la baja Babilonia para convertirla en la nueva azúcar y esto permitió bajar el costo del azúcar y expandir su uso ⁸.

El Doctor Robert Boesler, escribía en 1912: *“La moderna manufactura del azúcar nos ha traído enfermedades totalmente nuevas. El azúcar que se vende no es nada más que un ácido cristalizado concentrado. Como antiguamente el azúcar era tan*

cara que solo los ricos podían permitirse su uso. Pero hoy, cuando debido a su bajo costo, el azúcar ha causado una degeneración humana” ⁹.

Cuando consumimos azúcar (sacarosa) mal llamado nutriente, ya que contiene muchas calorías (1 cucharadita= 20 cal) y ningún aporte de suplemento nutricional, pasa directamente por el intestino delgado, donde se convierte en dos moléculas, una de glucosa y otra de fructosa, el primero en registrar el ingreso es el cerebro produciendo satisfacción y sensación de confort que dura muy poco tiempo, las hormonas fluyen de las cápsulas adrenales y la insulina de los islotes endocrinos del páncreas trabajan para mantener los niveles de glucosa adecuados en la sangre, pero esto promueve hiperinsulinemia y las consecuencias de la misma como hambre, cansancio, fatiga y este fenómeno se produce con los disacáridos y monosacáridos. La exposición crónica de este mecanismo produce insulinoresistencia y esto genera hiperinsulinemia crónica y está relacionado a numerosas patologías, tales como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades inflamatorias y degenerativas, cáncer de colon y otros.

La tecnología y la industria alimentaria han contribuido a incrementar el consumo de azúcar, porque tanto la glucosa y la fructosa, están presentes en muchos productos como bebidas gaseosas, pan, leche, galletas, jugos, yogurt, ketchup, etc; muchas veces desconocidas por el consumidor ¹¹.

LA EVOLUCIÓN EN EL PERÚ

El Perú, localizado en la zona sudamericana ha pasado históricamente por un gran mestizaje, tanto genético como alimentario y cultural. En los aspectos genéticos contamos con la influencia de origen indígena, español y negro predominantemente.

Tanto en la época preinca como en la inca, la obesidad debió ser muy rara y el régimen alimenticio estaba determinada por alimentos de la dieta paleolítica como el maíz, la quinua, kiwicha, frejoles y rica en proteínas (carnes) no existía azúcar o alimentos refinados.

A raíz de la Conquista, ocurrió el mestizaje genético y conjuntamente con ello, la simbiosis culinaria y cultural de la población. México tiene reportes de los polimorfismos de su población y su efecto en la alimentación y de estados patológicos.

Los alimentos que son propios de nuestro país y aquellos que fueron importados forman parte de la cultura gastronómica pero hay que reconocer que existe un exceso de consumo de carbohidratos en nuestra dieta (arroz, frejoles, tubérculos) y acompañado de cantidades importantes de azúcares (glucosa y fructosa).

ROL DE LA FRUCTOSA EN LA INSULINORESISTENCIA

El jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) es un subproducto de desecho del maíz, increíblemente azucarado e increíblemente barato. Al principio se le utilizaba en casi todos los alimentos: pizza, ensaladas, carne, pasteles y pan. Para mediados de los años 80 el JMAF ya había reemplazado al azúcar en las bebidas gaseosas, lo cual tenía sentido para la industria, ya que era un 35% más barato. Pero, según algunos científicos, además de más dulce, también es más adictivo y ello lo hace más peligroso porque consumimos grandes cantidades de fructosa en todo el mundo.

La fructosa se convierte fácilmente en grasa en el cuerpo y las evidencias científicas mencionan que también suprime la función de una hormona importante para la especie humana, llamada leptina. Esta leptina controla los mecanismos que regulan el hambre y el apetito en el cerebro^{11,12}.

La fructosa no solo es un producto de los desechos del jarabe de maíz, también está presente en la fruta y el consumo excesivo de la misma en jugos naturales puede ser peligroso para la salud, dado que el consumo diario no debe de exceder los 20 gramos.

Cuando uno se excede en el consumo de fructosa, como es el caso de los jugos naturales, se produce un mayor aporte calórico, lo cual incrementa el riesgo de diabetes, además, se promueve una mayor formación de ácido úrico por la activación de la vía de la Xantina Oxidasa.

Es importante mencionar que la hiperuricemia inducida por la fructosa puede ser capaz de inducir Resistencia a la Insulina, y éste efecto se puede producir independientemente de la ganancia de peso del sujeto, además, el exceso de ácido úrico puede inhibir la producción de óxido nítrico endotelial, lo que se ha visto en cultivos celulares y en animales. Incluso, la hiperuricemia asintomática,

también se puede asociar con disfunción endotelial y existe mejoría al administrar alopurinol que es un inhibidor de la síntesis de ácido úrico, efecto que se ha visto en diabéticos.

Además, estudios en animales que consumen excesivas cantidades de fructosa, éstos presentan incremento del stress oxidativo, esteatosis hepática, incremento de peso, niveles elevados de triglicéridos y HDL-c disminuido¹³.

Cabe destacar que entre los años 1970 y 2000, la cantidad de azúcares añadidos en los alimentos subió un 25 por ciento. El desafío es frenar el aumento del consumo de fructosa. En mi hospital, a menudo nuestros pacientes tienen un excesivo consumo de jugos y de ingesta de sodio, y tratamos de fomentar la reducción o eliminación de esas bebidas de sus dietas. Muy a pesar de todas estas medidas preventivas, es muy difícil cambiar los hábitos de los pacientes y el daño se sigue dando.

Este daño puede extenderse más allá del desarrollo de la Diabetes tipo 2. Recientemente, se encontró una asociación entre los individuos con hígado graso no alcohólico, que reportaron el consumo de más de siete porciones de bebidas azucaradas por semana y un aumento de la prevalencia para la fibrosis hepática¹⁴.

En niños, la Academia Americana de Pediatría ofrece directrices claras sobre el límite de la cantidad de jugo y la ingesta de bebidas endulzadas en los niños.

En particular, estas directrices prohíben la alimentación de lactantes de menos de 6 meses cualquier jugo de fruta y corregir la idea de que los jugos son nutritivos. De seguirse con estas directrices, se podría ayudar a frenar el incremento en la ingesta de alimentos que contienen fructosa a temprana edad, con lo cual se podría disminuir su consumo durante la adolescencia y la adultez temprana, y con ello reducir la probabilidad de desarrollar, Obesidad, Resistencia a la Insulina y DM2¹⁵.

También sería importante el promulgar políticas que limiten la venta de bebidas azucaradas y productos relacionados en las escuelas públicas y con el tiempo, estos pasos podrían ayudar a mejorar nuestros hábitos alimenticios colectivos.



GENÉTICA DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

El hombre es un ser hedonista, omnívoro y social, que tiene tendencia a comer de todo y en especial lo que produce placer, hoy los alimentos industrializados utilizan técnicas de elaboración que contribuyen a la preferencia de los mismos. La percepción de los sabores no es igual en todos los individuos, pues puede haber diferencias genéticas en la densidad de las papilas gustativas y con ello, en la sensibilidad a los sabores.

Los seres humanos reconocen sabores como dulce, amargo, ácido, salado. Existen individuos con predilección por el sabor dulce y a su vez consumen alimentos ricos en grasas y la percepción de los sabores amargo y dulce es mediado por receptores acopladas a las proteínas G.

Cabe destacar que la conducta alimentaria es un fenómeno que tiene influencias genéticas y ambientales. Hoy existen mapeos genéticos que promueven la identificación de conductas específicas o respuestas particulares a la comida, un ejemplo de ello es la alteración del gen del receptor de melanocortina tipo 4 (MCR4) que está alterado en un 4% de la población obesa y que conlleva a un trastorno compulsivo por ingerir alimentos (Binge Eating)¹⁶.

Es interesante proponer una nutrición personalizada en pacientes que tienen Resistencia a la Insulina, ya que existen factores confusores como la edad, sexo, estilo de vida, fenotipo, IMC, genética y los fenómenos epigenéticos conforman una compleja interacción de factores determinantes de las necesidades nutricionales por lo cual existen sujetos respondedores y no respondedores a tratamientos dietéticos.

INSULINA, EJERCICIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El cuerpo humano ha sido diseñado para moverse en forma regular, con el avance tecnológico, el desarrollo humano se ha orientado hacia el mínimo esfuerzo y en muchos casos la actividad física es nula.

Diferentes estudios muestran que tanto la insulina como el ejercicio provocan efectos análogos sobre la captación de glucosa.

Por una parte el sedentarismo disminuye el número de mitocondrias en las células musculares y por

otra, el ejercicio de larga duración activa la AMPK y la proteína Kinasa activada por el calcio y ambas proteínas activan el coactivador 1α del receptor Y para el factor proliferador de peroxisomas activado (PGC1 α). Diferentes estudios relacionados al envejecimiento en la obesidad y diabetes tipo 2, han encontrado una relación estrecha entre la sensibilidad a la insulina y la función mitocondrial en el músculo.

Se ha demostrado que el efecto del ejercicio constante, en personas jóvenes y de edad avanzada mejora la captación de glucosa y la capacidad oxidativa mitocondrial, cuando se compara con sus pares sedentarios, y éstos beneficios en la captación de glucosa son independientes de la edad. Es importante mencionar también que las personas de edad avanzada producen aproximadamente 15% menos cantidad de ATP que los jóvenes.

Por lo tanto, el practicar ejercicio y una alimentación sana, debe siempre considerarse como una parte esencial del tratamiento y prevención de la Resistencia a la Insulina y muchos otros desórdenes asociados, como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e incluso el cáncer¹⁸.

Se ha observado ratas macho alimentadas con una dieta alta en grasas y sedentarias, por ejemplo, engendran hijas con la metilación anormal de ADN en el páncreas. Los ratones machos alimentados con una dieta baja en proteínas tienen con la expresión hepática alterada de genes y una descendencia con colesterol elevado. Y los ratones macho con pre-diabetes tienen metilación anormal de espermatozoides, y transmiten un mayor riesgo de diabetes para las próximas dos generaciones. Estos efectos también se dan en humano tomará tiempo averiguar como funcionan¹⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindgren, C.M. y McCarthy, M.I., "Mechanisms of disease genetic insights into the etiology of type 2 diabetes and obesity", *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, 4:156-63.
2. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM et al (2012) Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 44:981–990.
3. Arturo Panduro, *Biología Molecular en la Clínica*, Editorial Mc Graw Hill, México D.F. 2011.
4. Nuria C. Bramswig & Klaus H. Kaestner, "Transcriptional and epigenetic regulation in human islets" *Diabetologia* (2014) 57:451–454.
5. Ng, S.-F. et al. *Nature* 467, 963–966 (2010).
6. Wei, Y. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 1873–1878 (2014).
7. Virginia Hughes, the sins of the father, *Nature*, march, VOL 507 : 23 (2014).

8. Noel Deerr; Sugar History, Texto 1949.
9. G.D. Campbell, "Nutrition and Disease" Texto, 1973.
10. Kussmann M, fay LB: Nutrigenomics and personalized nutrition: science and concept. *Personalized Med* 2008;5(5):447-455.
11. Salwa W, Rizkalla, "Health implications of fructose consumption: A review of recent data", *Nutrition & Metabolism* 2010, 7:82.
12. Varman T, Samuel, "Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance Trends in Endocrinology and Metabolism, February 2011, Vol. 22: 60-65.
13. Kimber L. Stanhope, "Consumption of Fructose and High Fructose Corn Syrup Increase Postprandial Triglycerides, LDL-Cholesterol, and Apolipoprotein-B in Young Men and Women, *J Clin Endocrinol Metab*, October 2011, 96(10):1596-1605.
14. Vasantis. Malik, "Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*, Nov. 2010, Vol. 33:2477.
15. Guia de Diabetes: Pediatric Diabetes 2014: 15(Suppl. 20): 281-290.
16. Uberto Pagotto, The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance, *Endocrine Reviews*, February 2006, 27(1):73-100.
17. Jacob M. Haus, "Improved Hepatic Lipid Composition Following Short-Term Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease" *J Clin Endocrinol Metab*, July 2013, 98(7):E1181-E1188.
18. Lukas Schwingshackl, "Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis *Diabetologia* (2014) 57:1789-1797.
19. Wei, Y. et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 1873-1878 (2014).
20. Pajuelo J, "El sobrepeso y la obesidad un problema en el Perú" Univ. Nac. Mayor de San Marcos 2013.

Correspondencia: Helard Manrique

Correo electrónico: helardmanrique@gmail.com

Fecha de recepción del trabajo: 9 de Setiembre 2016

Fecha de aceptación para la publicación: 11 de Octubre 2016