

## Un estudio demuestra que la inhibición a largo plazo de la producción de GABA-transaminasa resultó en una disminución de la ingesta de alimentos y pérdida de peso



**Este 2021 se cumplen los 100 años que lleva la insulina salvando vidas**, un avance científico que transformó la diabetes tipo 1, una vez conocida como diabetes juvenil o insulino dependiente, **de patología terminal a tratable**.

"Todas las terapias actuales para la diabetes tipo 2 apuntan a disminuir la glucosa en sangre. Por lo tanto, están tratando un síntoma, como tratar la gripe al disminuir la fiebre"

Hasta 1923, el único tratamiento que había para los diabéticos era **controlar la dieta de forma que los picos de glucosa** en sangre fueran lo más suaves posible, hasta que **en 1921** los canadienses F.G. Banting y C.H. Best **consiguieron aislar insulina a partir de páncreas de animales**. Los ensayos clínicos se llevaron a cabo en 1922 y al año siguiente Eli Lilly **lanzó al mercado la primera insulina comercial** con el nombre de Iletin.

### Las cifras

Hoy en día, **la diabetes tipo 2 es 24 veces más prevalente que la 1**. El aumento en las tasas de obesidad y la incidencia de la enfermedad comparten fuertes lazos y requieren nuevos enfoques, según investigadores de la Universidad de Arizona, quienes creen que el hígado puede ser la clave para innovaciones y nuevos tratamientos.

**Casi 400 millones de personas en todo el mundo sufren diabetes**. Algunos expertos lo consideran "un grave problema global", cuya tendencia es la de seguir en ascenso hasta incluso doblarse en los próximos años. **En España**, los resultados del estudio Di@bet.es sitúan la prevalencia total de diabetes tipo 2 en el **14%** (más de 5,3 millones de personas), un porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados anteriormente en nuestro país.



**Encontrar nuevas herramientas terapéuticas** para lo que se considera un problema de salud global es una prioridad científica, y en ella trabaja un equipo de la Facultad de Agricultura y Ciencias de la Vida de Tucson (Arizona) y miembro del Instituto BIO5. Alza la voz **Benjamin Renquist**, uno de los investigadores, que reconoce: "Todas las terapias actuales para la diabetes tipo 2 apuntan principalmente a disminuir la glucosa en sangre. Por lo tanto, **están tratando un síntoma**, como tratar la gripe al disminuir la fiebre".

Reconoce a El Confidencial el doctor **Domingo Carrera**, especialista en nutrición del Centro Médico Quirúrgico de Enfermedades Digestivas (CMED), que "**se ha avanzado con nuevos fármacos** que regulan la excreción del exceso de glucosa en sangre a través del riñón por la orina y **fármacos inhibidores de la enzima DPP4**, encargada de modular la respuesta de insulina alterada. **Pero son tratamientos para frenar los efectos deletéreos de la glucosa elevada en sangre**, pero no actúan sobre el origen de la enfermedad y, por lo tanto, no la eliminan".

Y añade: "También **la insulinización temprana ha traído mejoras en los pronósticos**. Pero **lo único que puede frenar y regresionar la enfermedad es la pérdida de grasa corporal y eliminar la obesidad y el sobrepeso**, si es que lo hay, que se da en la mayoría de casos de diabetes tipo 2. Y el futuro está en la **terapia genética** sobre los genes responsables de su aparición. Por el momento, lo más efectivo es la eliminación de la obesidad de manera permanente, bien sea con **procedimientos bariátricos y alimentación y ejercicio, o solo con las dos últimas medidas mencionadas**".

## Dar en la diana

---

En dos artículos recientemente publicados en 'Cell Reports', el doctor Renquist, junto con investigadores de la Universidad de Washington en St. Louis, la Universidad de Pensilvania y la Universidad de Northwestern, describen un nuevo objetivo para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Renquist, **cuyo laboratorio de investigación tiene como reto abordar las enfermedades relacionadas con la obesidad**, ha pasado los últimos **nueve años** trabajando para comprender mejor **la correlación entre la obesidad, la enfermedad del hígado graso y la diabetes**, particularmente cómo el hígado afecta la sensibilidad a la insulina.

"Se sabe que la obesidad es una causa de la diabetes tipo 2 y, durante mucho tiempo, hemos conocido que **la cantidad de grasa en el hígado aumenta con la obesidad**", dijo Renquist. "A medida que aumenta la grasa en el hígado, aumenta la incidencia de diabetes", añade.

Esto sugirió que la grasa en el hígado podría estar causando diabetes tipo 2, pero cómo podría hacer que el cuerpo se vuelva resistente a la insulina o que el páncreas secrete insulina en exceso sigue **siendo un misterio**.

## Hígado graso

---

Renquist y sus colaboradores se centraron en el hígado graso, **midiendo los neurotransmisores liberados** por el hígado en modelos animales de obesidad, para comprender mejor **cómo se comunica con el cerebro** para influir en los cambios metabólicos observados en la obesidad y la diabetes.

"Encontramos que **la grasa en el hígado aumentaba la liberación del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico o GABA**", señaló Renquist. "Luego **identificamos la vía** por la cual se estaba produciendo la síntesis de GABA y la enzima clave responsable de la producción de GABA en el hígado: la transaminasa GABA".



Este aminoácido natural, GABA, **es el principal neurotransmisor** inhibitor del sistema nervioso central, lo que significa que disminuye la actividad nerviosa. Los nervios proporcionan un conducto por el cual el cerebro y el resto del cuerpo se comunican. **Esa comunicación no es solo del cerebro a otros tejidos**, sino también de los tejidos al cerebro, explicó Renquist.

**"Cuando el hígado produce GABA, disminuye la actividad de los nervios que van del mismo al cerebro.** Por lo tanto, el hígado graso, al producir GABA, rebaja la actividad de activación del cerebro -subraya Renquist-. Esa reducción en la activación es detectada por el sistema nervioso central, que **cambia las señales salientes que afectan la homeostasis de la glucosa**".

Para determinar si el aumento de la síntesis de GABA estaba causando resistencia a la insulina, los estudiantes graduados del laboratorio de Renquist, **Caroline Geisler** y **Susma Ghimire**, inhibieron farmacológicamente la transaminasa de GABA en el hígado en modelos animales de diabetes tipo 2.

"La inhibición del exceso de su producción **restauró la sensibilidad a la insulina en unos días**", apuntó Geisler, ahora investigador posdoctoral en la Universidad de Pensilvania y autor principal de los artículos. "La inhibición a largo plazo de la GABA-transaminasa **resultó en una disminución de la ingesta de alimentos y pérdida de peso**".

## Traslado a humanos

---

Los investigadores querían asegurarse de que los hallazgos se trasladarán a los humanos. Kendra Miller, una técnica de investigación en el laboratorio de Renquist, **identificó variaciones en el genoma cerca de la transaminasa GABA que estaban asociadas con la diabetes tipo 2.** En colaboración con investigadores de la Universidad de Washington, los investigadores demostraron que, **en las personas con resistencia a la insulina, el hígado expresa más genes involucrados en la producción y liberación de GABA.**

Para el doctor Carrera, se trata de un estudio "muy interesante, **ya que empiezan a demostrar algo que ya se sospechaba,** pero ahora ya hay ensayos que constatan el importante papel del hígado en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. **Los estudios se centran en modelos experimentales animales,** pero es un primer paso con evidencia científica".

Agrega que "**podría ser una vía para solucionarla muy prometedora,** aunque hay que ver cómo funcionarían los inhibidores del GABA en humanos, ya que podrían **traer efectos secundarios neurológicos muy severos.** Habría que ajustar la dosis y ser lo más específicos posible para que se centre el efecto en el bloqueo de la función del GABA en la conexión neuronal con el hígado y no afecte a las conexiones gabaérgicas del cerebro con otros órganos. De todos modos, este estudio también demuestra que la eliminación de grasa hepática mediante pérdida de peso es una de las mejores soluciones para mejorar e incluso eliminar la diabetes tipo 2".

## Prevenir mejor que curar

---

**Para mantener alejada la diabetes**, el experto recuerda que "lo fundamental es **evitar o combatir el sobrepeso**. Si una persona tiene antecedentes familiares y sobrepeso u obesidad, las probabilidades para desarrollar una diabetes son muy altas. Entonces debe combatir el sobrepeso antes de llegar a obesidad **mediante una alimentación equilibrada y actividad física**. Si ya tiene obesidad, debe tratarla y eliminarla como sea, incluso con cirugías y procedimientos bariátricos, además de la alimentación y el ejercicio".

"Se trata de un estudio interesante, ya que empiezan a demostrar algo que ya se sospechaba: el importante papel del hígado en la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2"

Y destaca: "**Ahora es lo único que puede hacer una persona para evitar el riesgo de diabetes**. Durante muchos años, antes de su aparición, se puede evitar y prevenir que aparezca controlando los kilos y con ejercicio. Pero se debe abordar la bajada de peso **con este objetivo importante de salud y no por la 'operación bikini'**. Eso no es importante, pero una diabetes sí, ya que **acorta la esperanza de vida mucho** y al cabo de los años de enfermedad trae mucho sufrimiento y cuidados médicos".