

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del envejecimiento en las pruebas diagnósticas de diabetes en pacientes normales **P. 1**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Food addiction and metabolic diseases. **P. 9**

Biogénesis de miARN y su papel como biomarcadores en la detección de la nefropatía diabética. **P. 15**

Papel fundamental de la inflamación sistémica de bajo grado en el desarrollo de la diabetes tipo 2.. **P. 26**

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del envejecimiento en las pruebas diagnósticas de diabetes en pacientes normales 1

Effect of aging on diabetic diagnostic tests in normal patients

Héctor García-Alcalá y Adriana Arellano-Toriz

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Food addiction and metabolic diseases 9

Adicción a los alimentos y enfermedades metabólicas

Karen S. Meléndez-Diego, Indira R. Mendiola-Pastrana, Eduardo López-Ortiz, Luisa F. Romero-Henríquez, Diana P. Guízar-Sánchez, Alejandra G. Cervantes Zentella, and Geovani López-Ortiz

Biogénesis de miARN y su papel como biomarcadores en la detección de la nefropatía diabética 15

Biogenesis of miRNAs and their role as biomarkers in the detection of diabetic nephropathy

Irene Alva-Partida, Lorena I. Espinosa-Zavala y Rogelio F. Jiménez-Ortega

Papel fundamental de la inflamación sistémica de bajo grado en el desarrollo de la diabetes tipo 2 26

The key role of low-grade systemic inflammation in the development of type 2 diabetes

Saúl E. Cifuentes-Mendiola, Cristina Velasquillo y Ana L. García-Hernández

La *Revista de la ALAD* es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Su función es publicar artículos relacionados con la diabetes y sus complicaciones en América Latina. Es una publicación trimestral, revisada por pares, de acceso gratuito a través de internet y dirigida a profesionales de la salud.

Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL:

<http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Revista de la ALAD is the official journal of the *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD, Latin-American Diabetes Association). Its aim is to publish articles related to diabetes and its complications in Latin America. It is a quarterly, peer reviewed, open access journal aimed to health professionals.

Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

All correspondence must be addressed to the offices of ALAD (*Asociación Latinoamericana de Diabetes*).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2022 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2022 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2248-6518
Ref.: 6972AA211

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La *Revista de la ALAD* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022 Asociación Latinoamericana de Diabetes. Publicado por Permanyer.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD 2019-2022

PRESIDENTE: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

VICEPRESIDENTA: Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón (Colombia)

SECRETARIO: Dr. Cristian Suárez Cordo (Argentina)

TESORERO: Dr. Guillermo Alzueta (Argentina)

VOCALES:

Dra. Helen Barreto (Colombia)

Dra. Lizet Romero (Nicaragua)

Dra. Patricia Calero (Ecuador)

Dra. Susana Salzberg (Argentina)

Dr. Josué Salud (México)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. Segundo Nicolas Seclen (Perú)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. José Mesa (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN ANDINA

Dra. Omidres Pérez de Carveli (Venezuela)

REGIÓN SUR

Dr. Enzo H. Pereyra (Uruguay)

REGIÓN NORTE

Dr. Antonio González Chávez (México)

Representante de regiones

CENTRO AMÉRICA

Dr. Rolando Caballero (Panamá)

Delegaciones

ARGENTINA

Delegada: Dra. Silvia Gorban de Lapertosa

Subdelegada: Dra. María Cristina Faingold

BOLIVIA

Delegado: Dr. Pablo Vergara Hanson

Subdelegado: Dr. Rodrigo Espinoza

BRASIL

COLOMBIA

Delegada: Dra. Patricia Villamil Molina

Subdelegada: Dra. Claudia Patricia Lenis Rendón

COSTA RICA

Delegada: Dra. Marlen Rosello.Araya

CUBA

Delegado: Dr. Jedou Cruz Hernández

Subdelegado: Dr. Neraldo Orlandi González

ECUADOR

Delegado: Dr. Gover Fabricio Loayza Toro

Subdelegada: Dra. Adriana Victoria González Neira

EL SALVADOR

Delegado: Dr. David Ernesto Chicas Nuñez

Subdelegado: Dr. Max MolinaBarriere

HONDURAS

Delegada: Dra. Sandra Raquel Rodríguez

Osorto

Subdelegada: Dra. Nubia Etelvina Díaz

Arrazola

MÉXICO

Delegado: Dr. Cuauhtémoc Matadamas Zárate

NICARAGUA

Delegado: Dr. Francisco Suazo Gómez

Subdelegada: Dra. Arlen Mercedes Reyes Ramirez

PARAGUAY

Delegada: Dra. Helen López

Subdelegada: Dra. Guiselda Sosa

PANAMÁ

Delegada: Dra. Guadalupe Lismeyers Pérez

Subdelegado: Dr. Antonio Alfredo Quirós Coronel

PERÚ

Delegado: Dr. Dante Gamarra González

Subdelegado: Dr. Juan Carlos Lizarzaburu

REPÚBLICA DOMINICANA

Delegado: Dra. Sherezade Hasbun

Subdelegado: Dr. Luis Bloise Polanco

URUGUAY

Delegada: Dra. Cristina Ferrand

Subdelegada: Dra. María Isabel Costa

VENEZUELA

Delegado: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez

Subdelegado: Dr. Paúl Camperos Sánchez

DIRECTORES EDITORES

Dr. Yulino Castillo-Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Olimpo Mendivil (Colombia)
Paloma Almeda (México)
Juan Eduardo García (México)
Chi Hao Chen Ku (Costa Rica)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

DIRECTORES ASOCIADOS INTERNACIONALES

Dr. Alfredo Reza Albarrán (México)
Dr. Guillermo Umpierrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

REVISORES

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Daniel Elias López (México)
Dr. Santiago Moreno Ortega (Colombia)
Dr. Carlos Alvayero (El Salvador)



ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del envejecimiento en las pruebas diagnósticas de diabetes en pacientes normales

Effect of aging on diabetic diagnostic tests in normal patients

Héctor García-Alcalá^{1,2,*} y Adriana Arellano-Toriz²

¹Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; ²Laboratorios Clínicos de Puebla. Puebla, México

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del envejecimiento en las pruebas diagnósticas de diabetes en pacientes normales. **Métodos:** De los pacientes que se realizaron una prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glucosilada (HbA1c) seleccionamos aquellos normales. Fueron agrupados por edad (1: 16 a 35 años, 2: 36 a 47 años, 3: 48 a 59 años y 4: 60 a 91 años). Se realizó comparación entre los grupos del promedio de glucosa en ayunas (GA), dos horas después de la carga (G2H) y la HbA1c; correlación simple de Pearson y regresión lineal entre la edad y GA, G2H y HbA1c. **Resultados:** Seleccionamos 806 resultados para ser analizados. Encontramos: incremento del grupo 1 al 4 en HbA1c ($5.25 \pm 0.28\%$, $5.31 \pm 0.26\%$, $5.33 \pm 0.21\%$, $5.34 \pm 0.24\%$; $p < 0.05$ grupo 1 vs. 3 y 4) y GA (84.7 ± 8.2 mg/dl, 85.4 ± 8.1 mg/dl, 86.8 ± 6.8 mg/dl, 88.3 ± 7.8 mg/dl; $p < 0.05$ grupo 1 vs. 3 y 4 y grupo 2 vs. 4), correlación significativa entre edad, HbA1c ($r = 0.141$) y GA ($r = 0.201$). El análisis de regresión lineal mostró: $\beta 0.003$ (IC 95%: 0.001-0.004) entre edad y HbA1c, y $\beta 0.13$ (IC 95%: 0.08-0.17) entre edad y GA. **Conclusiones:** Estos resultados apoyan la existencia de un efecto estadísticamente significativo entre la edad y la HbA1c y la GA. Este efecto parece ser modesto y no clínicamente significativo.

Palabras clave: Diabetes. Diagnóstico. HbA1c. Envejecimiento.

ABSTRACT

Aims: To evaluate the effect of aging on diabetes diagnostic tests in patients with normal glucose tolerance. **Methods:** From patients who attended from 2016 to 2010 for determination of oral glucose tolerance test and HbA1c, we selected those with normal results. Patients were grouped by age (1: 16 to 35 years, 2: 36 to 47 years, 3: 48 to 59 years, and 4: 60 to 91 years). We compared between groups means of fasting glucose (FG), 2 hours post-load glucose (G2H), and HbA1c. Finally, correlation and regression analyses were performed between age and FG, G2H, and HbA1c. **Results:** We selected 806 results. We found, in the total group a progressive increment from group 1 to 4 in HbA1c ($5.25 \pm 0.28\%$, $5.31 \pm 0.26\%$, $5.33 \pm 0.21\%$, $5.34 \pm 0.24\%$, $p < 0.05$ group 1 vs. 3 y 4) y FG (84.7 ± 8.2 mg/dl, 85.4 ± 8.1 mg/dl, 86.8 ± 6.8 mg/dl, 88.3 ± 7.8 mg/dl, $p < 0.05$ group 1 vs. 3 y 4 and group 2 vs. 4). Correlation was significant between age, HbA1c ($r = 0.141$) and FG ($r = 0.201$). Linear regression shows: $\beta 0.003$ (IC 95%: 0.001-0.004) between age and HbA1c and, $\beta 0.13$ (IC 95%: 0.08-0.17) between age and FG. **Conclusions:** These results support a significant statistical effect of age on HbA1c and FG. This effect seems modest and not clinical significant.

Keywords: Diabetes. Diagnosis. HbA1c. Aging.

Correspondencia:

*Héctor García-Alcalá
E-mail: hector.garcia@upaep.mx

Fecha de recepción: 19-04-2022
Fecha de aceptación: 22-07-2022
DOI: 10.24875/ALAD.2200013

Disponible en internet: 07-09-2022
Rev ALAD. 2022;12:1-8

INTRODUCCIÓN

La asociación entre el deterioro de la tolerancia a la glucosa y el envejecimiento ha sido motivo de discusión desde hace años, existiendo argumentos tanto a favor como en contra de la existencia de alguna evidencia que apoye este fenómeno¹.

El interés en el estudio de estos cambios en la tolerancia a la glucosa se justifica por el incremento progresivo en la prevalencia de diabetes en edades avanzadas², llegando a presentarse ahora la enfermedad en más del 20% de las personas mayores del 65 años^{2,3}.

Los dos aspectos en los que se centra principalmente la atención de esta asociación estarían relacionados con el estudio del deterioro del metabolismo de glucosa por el envejecimiento y si, secundario a este deterioro, se deben ajustar los criterios diagnósticos de diabetes a cada grupo de edad^{3,4}.

Estudios previos que han propuesto una asociación entre la edad y el deterioro en los niveles de glucosa basan sus conclusiones solo en prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG)⁵, hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁶ o no contaban con todos los criterios actuales para el diagnóstico de diabetes y, por lo tanto, incluir pacientes con algún grado de intolerancia a la glucosa que pudiera afectar en las conclusiones.

Nosotros decidimos estudiar la asociación entre la edad y las pruebas diagnósticas de diabetes en pacientes normales, tomando en cuenta los criterios actuales de la enfermedad en una situación de vida real, esto es, en pacientes que acuden por alguna indicación médica a realizarse en un laboratorio de referencia una prueba en búsqueda de diabetes.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de la base de datos de pacientes que acudieron, referidos por su médico tratante, a los Laboratorios Clínicos de Puebla de julio del 2010 a agosto de 2016, seleccionamos todos aquellos resultados de pacientes consecutivos a quienes se les realizó en forma simultánea PTOG de acuerdo con el protocolo propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (determinación de glucosa en ayunas [GA] en ayuno de por lo menos 8 horas y 2 horas [G2H] después de una carga de 75 gramos de glucosa anhidra) y HbA1c. La glucosa fue determinada por hexocinasa (analyzer automatizado Dxc800 Beckman Coulter®) y la HbA1c por HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*, analizador D-10® BIO-RAD). Además de las determinaciones de laboratorio se obtuvieron edad y sexo de cada paciente.

Del total de resultados se seleccionaron aquellos de pacientes mayores de 15 años y que cumplieran todos los requisitos para considerar la prueba como normal, esto es: determinación basal de glucosa < 100 mg/dl + G2H < 140 mg/dl + HbA1c < 5.7%. El resto de los casos fueron descartados por considerar que tenían algún grado de intolerancia a la glucosa.

Los resultados que cumplían con los criterios de inclusión fueron agrupados en cuartiles de acuerdo con su edad (grupo 1: 16 a 35 años, grupo 2: 36 a 47 años, grupo 3: 48 a 59 años y grupo 4: 60 a 91 años). Se calcularon los promedios y desviaciones estándar (DE) de las determinaciones en cada grupo de edad y dividido por sexo.

Las variables continuas se expresan como promedio \pm DE y las categóricas como porcentaje. El primer análisis realizado fue la comparación de los promedios entre los grupos y divididos por sexo de las determinaciones GA, G2H y HbA1c por análisis de

TABLA 1. Promedio de hemoglobina glucosilada en el grupo total y dividido por sexo

Grupo	Total	Mujeres	Hombres	Mujeres vs. hombres
1	5.25% (\pm 0.28)	5.27% (\pm 0.25)	5.22% (\pm 0.34)	p NS
2	5.31% (\pm 0.26)	5.29% (\pm 0.27)	5.37% (\pm 0.23)	p NS
3	5.33% (\pm 0.21)	5.31% (\pm 0.21)	5.38% (\pm 0.18)	p < 0.05
4	5.34% (\pm 0.24)	5.37% (\pm 0.21)	5.28% (\pm 0.28)	p < 0.05
Comparación entre grupos	p < 0.05 grupo 1 vs. 3 y 4	p < 0.05 grupo 1 vs. 4 y grupo 2 vs. 4	p < 0.05 grupo 1 vs. 3	

NS: no significativa.

varianza y corrección de Bonferroni. Posteriormente realizamos en la base total de pacientes seleccionados un análisis de correlación simple de Pearson entre la edad y las determinaciones de GA, G2H y HbA1c; finalmente análisis de regresión lineal considerando las determinaciones de laboratorio (GA, G2H y HbA1c) como las variables dependientes y la edad como independiente. En todos los cálculos consideramos como valor de significancia un valor de $p < 0.05$.

Todas las determinaciones de laboratorio y los residuos calculados durante la regresión lineal no presentaban una distribución normal, sin embargo, por el tamaño de la muestra, decidimos no realizar ninguna transformación⁷.

El comité local de ética aprobó el estudio y el grupo de investigadores encargado de extraer los datos no tuvo acceso en ningún momento a los datos personales de los pacientes. Los datos fueron procesados en forma simultánea en los paquetes estadísticos IBM SPSS 24 y STATA 17.

RESULTADOS

Durante el periodo seleccionado acudieron a nuestro laboratorio 2,717 pacientes para realizarse en forma simultánea PTOG y determinación de HbA1c.

El diagnóstico final fue, de acuerdo con la combinación de los resultados de la PTOG y HbA1c: normales: 806 (29.7%), prediabéticos 1,170 (43.1%) y diabéticos 741 (27.3%). Encontramos un incremento progresivo en el promedio de la edad en pacientes normales 36.31 ± 12.5 años, prediabéticos 48.72 ± 14.24 años y diabéticos 57.81 ± 13.87 años ($p < 0.05$ en la comparación de promedios entre las tres categorías).

El grupo de pacientes normales ($n = 806$) estaba formado principalmente por mujeres ($n = 583$, 72.3%), la edad promedio del grupo total fue: 36 ± 31 años (rango: 16-76 años), mujeres 36 ± 12 años, hombres 38 ± 14 años ($p < 0.05$).

Encontramos en el grupo total de pacientes normales un incremento progresivo en los valores de HbA1c del grupo 1 al 4 (Tabla 1). Al dividir los promedios de HbA1c por sexo encontramos que se mantenía la tendencia a incrementar los promedios progresivamente en mujeres, pero no en hombres (Tabla 1).

En la comparación de medias de HbA1c entre los grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 contra los grupos 3 y 4; al dividirlo por sexo, en mujeres, entre los grupos 1 y 4 y 2 y 4 y en hombres entre grupos 1 y 3 (Tabla 1). La diferencia absoluta de HbA1c entre el grupo 1 y el grupo 4 en el grupo total fue de 0.083% (IC 95%:

TABLA 2. Promedio de la glucosa en ayunas en el grupo total y dividido por sexo

Grupo	Total mg/dl (DE)	Mujeres mg/dl (DE)	Hombres mg/dl (DE)	Mujeres vs. hombres
1	84.7 (± 8.2)	83.7 (± 8.3)	87.4 (± 7.4)	p < 0.05
2	85.4 (± 8.13)	84.7 (± 8.2)	88.2 (± 7.1)	p < 0.05
3	86.8 (± 6.8)	85.9 (± 6.7)	88.9 (± 6.6)	p < 0.05
4	88.3 (± 7.8)	88.1 (± 7.9)	88.8 (± 7.53)	p NS
Comparación entre grupos	p < 0.05 grupo 1 vs. 3 y 4 y grupo 2 vs. 4	p < 0.05 grupo 1 vs. 3 y 4, grupo 2 vs. 4	p NS	

DE: desviación estándar; NS: no significativa.

TABLA 3. Promedio de glucosa poscarga en el grupo total y dividido por sexo

Grupo	Total mg/dl (DE)	Mujeres mg/dl (DE)	Hombres mg/dl (DE)	Mujeres vs. hombres
1	93.7 (± 20.5)	94.5 (± 21.1)	91.4 (± 18.7)	p NS
2	93.1 (± 18.8)	93.5 (± 19)	91.5 (± 18.1)	p NS
3	93.1 (± 20)	92.2 (± 20)	95.4 (± 20.1)	p NS
4	97.5 (± 20.3)	98.4 (± 20.3)	95.9 (± 20.3)	p NS
Comparación entre grupos	p NS	p NS	p NS	

DE: desviación estándar; NS: no significativa.

0.03 a 0.13), en mujeres de 0.1% (IC 95%: 0.04 a 0.15) y en hombres 0.06% (IC 95%: -0.05 a 0.16).

Al estudiar los resultados de la GA encontramos un incremento progresivo en los niveles de glucosa (grupo 1 a 4 respectivamente: 84.7 ± 8.2 mg/dl, 85.4 ± 8.1 mg/dl, 86.8 ± 6.8 mg/dl, 88.3 ± 7.8 mg/dl (p < 0.05 grupo 1 vs. 3 y 4 y grupo 2 vs. 4). Al dividir por sexo el patrón de incremento progresivo de grupo 1 al 4 se mantiene en mujeres (83.7 ± 8.4 mg/dl, 84.7 ± 8.2 mg/dl, 85.9 ± 6.7 mg/dl, 88.1 ± 7.9 mg/dl; p < 0.05 grupo 1 vs. 3 y 4, grupo 2 vs. 4), pero no en hombres (87.4 ± 7.5 mg/dl, 88.2 ± 7.1 mg/dl, 88.9 ± 6.6 mg/dl, 88.8 ± 7.5 mg/dl; p NS en la comparación entre grupos). Encontramos una mayor GA en hombres que en mujeres en los grupos 1 a 3 (Tabla 2). La diferencia entre los grupos 1 y 4 en relación con la GA fue para el grupo total 3.6 mg/dl (IC 95%: 2.05

a 5.1), mujeres 4.4 mg/dl (IC 95%: 2.45 a 6.29) y hombres 1.4 mg/dl (IC 95%: -1.23 a 4.07).

Los promedios de las determinaciones G2H fueron similares entre los grupos (grupo 1 al 4 respectivamente: 93.6 ± 20.5 mg/dl, 93.1 ± 18.8 mg/dl, 93.1 ± 20 mg/dl, 97.5 ± 20.3; p NS en la comparación entre los grupos), repitiéndose este patrón al dividir los resultados por sexo: mujeres (grupo 1 a 4 respectivamente: 94.5 ± 21.1 mg/dl, 93.5 ± 19 mg/dl, 92.2 ± 20 mg/dl, 98.4 ± 20.3 mg/dl; p NS entre los grupos) y hombres (grupo 1 a 4 respectivamente: 91.4 ± 18.7 mg/dl, 91.5 ± 18.1 mg/dl, 95.4 ± 20.1 mg/dl, 95.9 ± 20.3 mg/dl; p NS entre grupos). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en ningún grupo de edad (Tabla 3). La diferencia entre los grupos 1 y 4 en relación con la G2H fue para el grupo total 3.9 mg/dl (IC 95%: -0.9

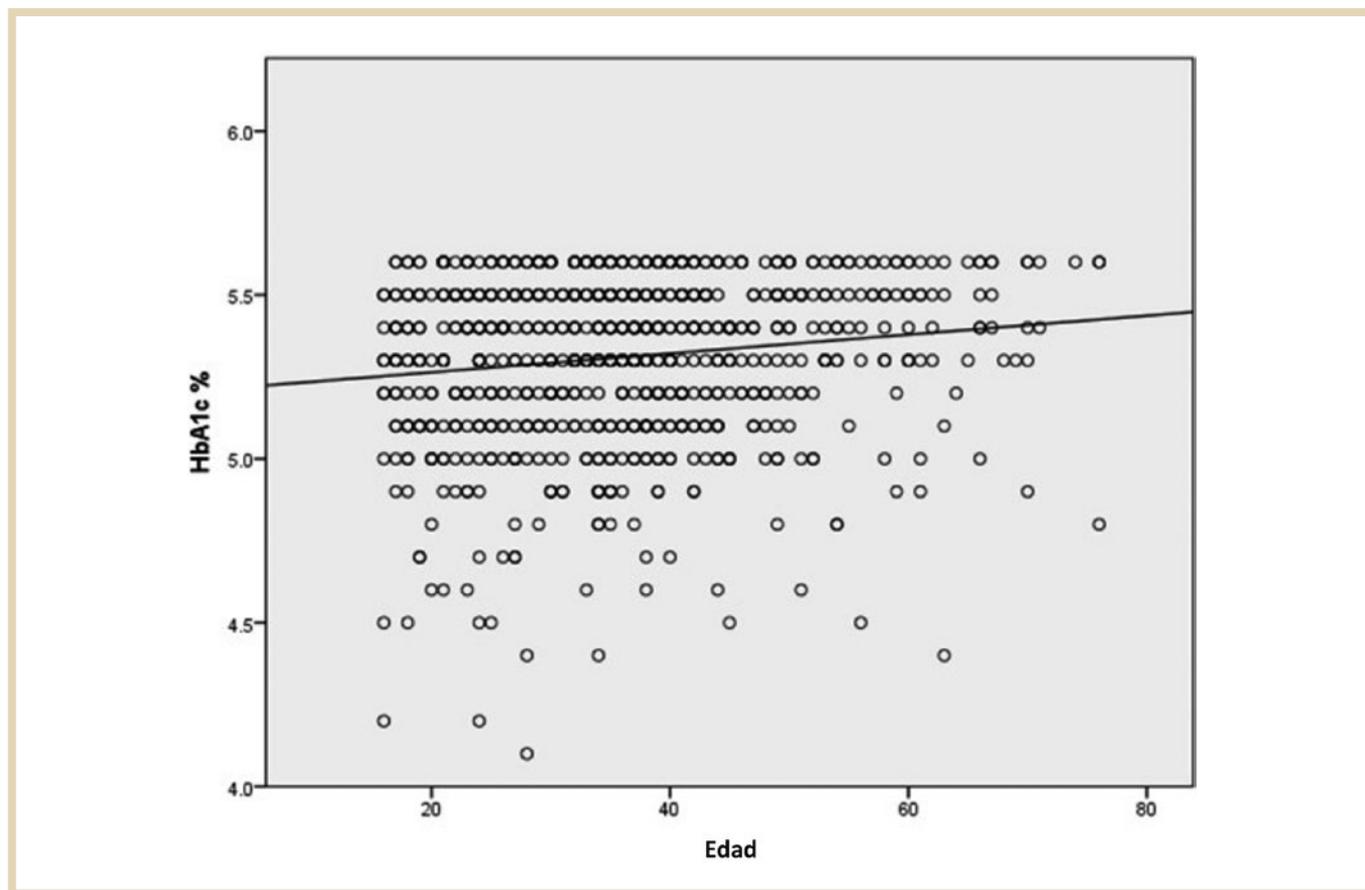


FIGURA 1. Relación hemoglobina glucosilada (HbA1c)-edad en el grupo total (β : 0.003; IC 95%: 0.001-0.004; $p < 0.05$). $HbA1c = 5.2 + (\text{edad} \times 0.003)$.

a 7.8), mujeres 3.9 mg/dl (IC 95%: -0.96 a 8.8) y hombres 4.4 mg/dl (IC 95%: -2.49 a 11.35).

La correlación de Pearson en el grupo total mostró asociaciones estadísticamente significativas entre edad, HbA1c (r : 0.141; $p < 0.05$) y GA (r : 0.201; $p < 0.05$). Esta asociación se mantiene cuando se selecciona solo a las mujeres (edad-HbA1c, r : 0.171, $p < 0.05$; edad-GA, r : 0.234, $p < 0.05$), pero se pierde en los hombres.

El análisis de regresión lineal se realizó únicamente en aquellas variables que presentaran correlación de Pearson estadísticamente significativa. La asociación en el grupo total entre HbA1c y edad mostró: β 0.003 (IC 95%: 0.001-0.004, $p < 0.05$), $HbA1c = 5.2 + (\text{edad} \times 0.003)$ (Fig. 1); y entre GA y edad: β 0.13

(IC 95%: 0.08-0.17, $p < 0.05$), $GA = 81.7 + (\text{edad} \times 0.13)$. En las mujeres la relación HbA1c y edad mostró: β 0.003 (IC 95%: 0.002-0.005, $p < 0.05$), $HbA1c = 5.18 + (\text{edad} \times 0.003)$; y entre GA y edad: β 0.16 (IC 95%: 0.10-0.20, $p < 0.05$), $GA = 80 + (\text{edad} \times 0.16)$.

DISCUSIÓN

Estos resultados abonan a la larga lista de estudios que intentan clarificar la relación entre la edad y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. Nuestros resultados apoyan la percepción, previamente descrita, de que con la edad se afecta la tolerancia a la glucosa y, a diferencia de estudio previos, nuestros datos muestran que esta asociación es más evidente en las mujeres y casi nula en hombres.

La asociación más estudiada ha sido entre edad y HbA1c, seguramente por ser esta última un índice integrado de los promedios de glucosa, por un periodo de tiempo, que representa mejor el metabolismo de la glucosa. Nuestros resultados muestran una asociación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la HbA1c en el grupo total y en mujeres. Se ha considerado que esta tendencia se debe a factores relacionados con el deterioro del metabolismo de la glucosa, alteraciones del eritrocito adquiridos con la edad y cambios relacionados con la vejez como disminución de la actividad física, incremento del perímetro abdominal, enfermedades concomitantes y medicamentos que pudieran alterar el metabolismo de la glucosa. Quizá la principal discusión se debería centrar en si estos cambios pudieran ser tan importantes como para considerar un cambio en los niveles de HbA1c para diagnóstico o como meta de control de la diabetes. Diferentes estudios han demostrado que los cambios en los niveles de HbA1c asociados con la edad pueden afectar el desempeño de la prueba en pacientes de edad avanzada; un ejemplo de esto sería una disminución de la especificidad de la prueba en pacientes mayores de 75 años, probablemente secundario al incremento progresivo en los niveles de HbA1c⁸. Desde nuestro punto de vista, los cambios aquí mostrados son estadísticamente significativos, pero no son clínicamente significativos, ya que las diferencias entre los grupos 1 y 4, que son los que más contrastan las diferencias entre los grupos de edad, son como máximo del 0.1%. Estos resultados claramente discrepan de estudios previos en los que se describen diferencias de hasta el 0.78% entre los grupos de menor y mayor edad. Esta discrepancia está relacionada con los tipos de las poblaciones estudiadas, ya que, por ejemplo, en el estudio de Masuch⁹ se utilizó población abierta y el criterio de selección no es normalidad en las pruebas de tolerancia a la glucosa. A pesar de lo anterior es importante hacer notar que a pesar de que el rango de la

HbA1c es muy estrecho en el grupo estudiado, aun así conservó una tendencia positiva con la edad.

En relación con la PTOG, encontramos un incremento estadísticamente significativo con la edad de la GA en el grupo total y en mujeres, pero no en la G2H. Nuestros resultados están de acuerdo con la mayoría de los estudios que exploran la relación entre la edad y la GA, es un hallazgo muy consistente y refleja las alteraciones del metabolismo de la glucosa asociados con la edad. La controversia estaría en el efecto de la edad sobre la G2H, ya que se ha descrito tanto ausencia como un incremento progresivo de la glucosa poscarga. Seguramente estas discrepancias están en relación tanto con diferentes poblaciones estudiadas como a la variabilidad de la respuesta de la tolerancia a la glucosa^{5,10}.

En los análisis de correlación de Pearson y regresión lineal encontramos un efecto estadísticamente significativo de la edad sobre la GA y HbA1c. Este resultado es muy interesante ya que a pesar de las restricciones impuestas por el criterio selección de pacientes, todos normales, se mantuvo una tendencia positiva entre estos parámetros y la edad. Como una muestra de lo anterior son los resultados de las regresiones lineales entre la edad y la GA y HbA1c (GA y edad: β 0.13, HbA1c y edad: β 0.003) que, aunque modestos, mantuvieron una tendencia positiva a pesar del estrecho rango encontrado en el grupo total, tanto de la HbA1c (1.5%, 4.1 a 5.7%) como de la GA (42.9 mg/dl, 57 a 99.9 mg/dl). Estos resultados están en claro contraste con otros estudios en los que describen mayor efecto de edad sobre la HbA1c (β 0.074)¹¹, sin embargo, la selección de pacientes en estos estudios es completamente diferente. Por ejemplo, en el estudio de Dubowitz et al.¹² se incluyeron pacientes con algún grado de intolerancia a la glucosa, incluso diabéticos. Es importante destacar que, tal como observamos en nuestro estudio, la línea de

tendencia entre edad, GA y HbA1c es mayor en mujeres que en hombres.

Los resultados y conclusiones aquí presentados se enfrentan a una serie de limitaciones: desconocemos la indicación por la cual el médico tratante solicitó los estudios, otros parámetros clínicos de los pacientes como peso, talla, perímetro de cintura, presencia de otras enfermedades y uso concomitante de otros medicamentos. Es especialmente importante desconocer los niveles de hemoglobina y la función renal de cada paciente por el efecto que estas anomalías pueden tener en el resultado final de la determinación. A pesar de esto pensamos que nuestros resultados muestran tendencias similares a estudios previos con metodología similar.

Hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio en el que se evalúa en población latina con tolerancia normal a la glucosa el efecto del envejecimiento sobre las PTOG, tanto sobre la glucosa en ayunas y después de la carga como de la HbA1c.

CONCLUSIONES

Como conclusión principal podemos mencionar que nuestros resultados apoyan la noción de un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa asociado con la edad, que se mantiene a pesar del estrecho margen impuesto por los criterios de selección de la muestra, pero que no parece tener un significado clínico que motive los cambios en los criterios diagnósticos o, probablemente, en las metas de control¹⁰.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento durante todo el proceso de realización del presente trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *QJM*. 1999;92(3):169-73.
2. Basto-Abreu AC, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, De la Cruz-Góngora VV, Rivera-Dommarco J, et al. Prevalence of diabetes and glycemic control in Mexico: national results from 2018 and 2020. *Salud Publica Mex*. 2021;63(6, Nov-Dic):725-33.
3. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:534-48.
4. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ Res*. 2018;123(7):886-904.
5. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, Sorkin J, Ziemba AW, Andres R. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes*. 1991;40(1):44-51.
6. Carrera T, Bonamusa L, Amirall L, Navarro JM. Should age and sex be taken into account in the determination of HbA1c reference range? *Diabetes Care*. 1998;21(12):2193-4.

7. Schmidt AF, Finan C. Linear regression, and the normality assumption. *J Clin Epidemiol.* 2018;98:146-51.
8. Wu L, Lin H, Gao J, Li X, Xia M, Wang D, et al. Effect of age on the diagnostic efficiency of HbA1c for diabetes in a Chinese middle-aged and elderly population: The Shanghai Changfeng Study. *PloS One.* 2017;12(9):e0184607.
9. Nakashima K, Nishizaki O, Andoh Y. Acceleration of hemoglobin glycation with aging. *Clin Chim Acta.* 1993;215(1):111-8.
10. Masuch A, Friedrich N, Roth J, Nauck M, Müller UA, Petersmann A. Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):20.
11. Rosenthal M, Doberne L, Greenfield M, Widstrom A, Reaven GM. Effect of age on glucose tolerance, insulin secretion, and in vivo insulin action. *J Am Geriatr Soc.* 1982;30(9):562-7.
12. Dubowitz N, Xue W, Long Q, Ownby JG, Olson DE, Barb D, et al. Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity. *Diabet Med.* 2014;31(8):927-35.



REVIEW ARTICLE

Food addiction and metabolic diseases

Adicción a los alimentos y enfermedades metabólicas

Karen S. Meléndez-Diego¹, Indira R. Mendiola-Pastrana^{1,2}, Eduardo López-Ortiz¹, Luisa F. Romero-Henríquez³, Diana P. Guízar-Sánchez⁴, Alejandra G. Cervantes Zentella⁴, and Geovani López-Ortiz^{1*}

¹Subdivisión de Medicina Familiar, Postgraduate Studies Division, School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); ²Servicio de Medicina Familiar, Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 8, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ³Cuerpo Académico "Desigualdad Educativa y Prácticas Profesionales", Centro de Actualización del Magisterio; ⁴Department of Physiology, School of Medicine, UNAM, Mexico City, Mexico

ABSTRACT

The prevalence of metabolic diseases such as obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension has increased in the last few decades, particularly in countries and geographical regions where traditional eating habits have been replaced by an abundance of low-cost, sugar-, animal fat- and salt-rich foods. Global public health strategies that attempt to control massive consumption of unhealthy foods, as well as efforts by physicians and patients themselves to regulate harmful eating habits, have mostly proven disappointing. This suggests that control excessive food consumption is not simply a question of volition to be modulated, but that could in fact represent food addiction. This idea could represent a paradigm shift in the approach to the various diseases in which nutrition plays a prominent role. The aim of this paper is to present the elements that make up food addiction and their possible relation to metabolic diseases. This overview is important to prevent and contain diseases that impact on population.

Keywords: Food. Addiction. Nutrition. Metabolic Diseases. Public Health.

RESUMEN

Desde hace décadas, la incidencia y prevalencia de enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica han ido en aumento, en particular en aquellos países y zonas geográficas donde el consumo exacerbado de alimentos de bajo costo, ricos en azúcares, grasas y sal ha sustituido a la alimentación tradicional. Las estrategias globales de salud pública para controlar el consumo desmedido de alimentos poco saludables, así como los esfuerzos médicos y de los propios pacientes por regular hábitos alimenticios que dañan su salud, han sido infructuosos la mayoría de las veces; esto sugiere que el control sobre el consumo exacerbado de alimentos no es una cuestión volitiva susceptible de ser modulada, sino que podría tratarse de una adicción a los alimentos; esto podría plantear un nuevo paradigma sobre cómo deben ser abordadas diferentes enfermedades en las que los aspectos nutricionales tienen un papel central. El objetivo del presente artículo es dar conocer los elementos que conforman la adicción a los alimentos y su posible relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas; tener este panorama es de vital importancia si se desean establecer mecanismos de acción integrales para prevenir y contener enfermedades que impactan en la población.

Palabras clave: Comida. Adicción. Nutrición. Enfermedades metabólicas. Salud pública.

Correspondencia:

*Geovani López Ortiz
E-mail: geovani.lorz@fmposgrado.unam.mx

Date of reception: 30-08-2021
Date of acceptance: 23-03-2022
DOI: 10.24875/ALAD.21000027

Disponible en internet: 07-09-2022
Rev ALAD. 2022;12:9-14

BACKGROUND

Evolutionary, climatic, and cultural factors have shaped human nutrition throughout the phylogenetic development of hominids¹. In various animal species, the sense of smell and taste play a vital role in food selection to prioritize food sources with high energy content. It is likely that modern human food preferences result from the evolutionarily-shaped preference for sugar and fat consumption, due to environmental food restrictions in the early development of hominids¹⁻⁴. During large portions of history, global malnutrition was the norm in human populations². However, today more than 30% of the world population suffers from some degree of obesity, far exceeding the number of people with undernutrition^{5,6}.

Since the industrial revolution, great dietary changes have happened in a very short time period. This process of sudden dietary changes without enough adaptive capacity to assimilate them is known as evolutionary discordance, and it has a notable impact in the development of eating habit-related diseases⁷.

In the last few decades, the prevalence of obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension has risen markedly, particularly in countries where nutrition is based in processed food with high levels of added sugars, carbohydrates and lipids.⁵ Excessive consumption of this type of food, together with unhealthy lifestyle, has a high impact on health systems around the world due to development of metabolic diseases, associated comorbidities and the loss of worklife years. Obesity alone is associated with over 4 million annual deaths and the loss of 120 million disability-adjusted life-years^{8,9}. The disappointing results of medical efforts to raise awareness among patients on the consequences of excessive food consumption, as well as efforts by patients

themselves to regulate their eating habits, suggest that excessive consumption is not merely a question of volition. Food addiction has been mentioned as a possible explanation for excessive food consumption^{10,11}.

VALIDATION OF FOOD ADDICTION AS CONCEPT

The term of food addiction was first mentioned in 1956. Nevertheless, only in recent years has this idea taken prominence, due to the increase in chronic diseases such as obesity and their relationship to food addiction¹²⁻¹⁴. There is evidence that people may become addicted to food and present with symptoms similar to substance abuse¹³. Various researchers have attempted to determine the impact of excessive food consumption and its association with addictive behavioral patterns. To that effect, researchers have developed instruments that attempt to assist clinicians in evaluating patients with food addiction. One such instrument is the Yale Food Addiction Scale, currently in its second version (YFAS 2.0). This scale assesses food addiction based on current Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V) criteria for diagnosis of substance use disorder. These criteria include 11 biopsychosocial symptoms grouped in four categories: impaired control, social impairment, risky use and pharmacological indicators. The diagnosis can be classified as mild (2-3 symptoms), moderate (4-5 symptoms) or severe (6 or more symptoms)¹⁵. Systematic reviews have concluded that there is enough evidence for the construct of food addiction to be assessed and considered from a clinical perspective. The YFAS 2.0 is currently the most widely validated instrument to assess the presence of food addiction, with a Kuder-Richardson internal consistency $\alpha=0.92$ ^{11,15,16}.

While the term addiction has been subject to controversies, the DSM-V associates the term with frequent and compulsive substance use¹⁷. Among arguments that question the existence of food addiction is the lack of identification of specific substances that explain the addiction, as well as the masked effect that can be mistaken with other illnesses such as binge eating disorder,^{18,19} which is characterized by periodic binge eating events, followed by feelings of guilt and unsuccessful attempts to regulate eating habits¹². However, individuals with reported food addiction have been shown to have significantly higher levels of anxiety, depressive symptoms and impulsivity compared to individuals that solely meet criteria for binge eating disorder^{18,20}.

BIOLOGICAL MECHANISMS OF ADDICTION

Addiction is usually associated with an activation of the central nervous system dopaminergic pathways and endogenous opioid systems. The dopamine system is associated with desire and motivation for a substance, whereas the endogenous opioid system is related to enjoyment of a sensitive experience. The more satisfactory the consumption of a substance is felt to be, the more dopamine is released into the extracellular space in the *nucleus accumbens*, which is associated with pleasure and reward. This release leads to higher levels of dependence to the involved substance^{18,21}. In this context, more palatable (*pleasing to the palate*) foods, usually rich in carbohydrates, animal fats and salt, induce neuronal responses that are similar to those seen in drug addiction. This addictive pattern has been shown to be present in overweight and obese individuals¹².

Studies that rely on functional neuroimaging emphasize the superposition of obesity and substance abuse,

as individuals with both conditions present with functional abnormalities in the frontal cortex and mesocorticolimbic circuits, which participate in reward and decision-making. Studies using Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) have shown that both individuals with substance dependence and those with some degree of obesity have lower levels of dopamine receptors^{10,18}.

Opioid agonists have been shown to increase the drive for palatable foods,^{12,22} which cause endogenous opioid release in the brain¹⁰. This leads to insistent search behavior in a drive to obtain more food to satiate desire. This behavior, if sustained and reiterated, can be an important precedent in the development of addiction¹⁸. Reward-related brain circuits in food addiction are the anterior cingulate and dorsolateral pre-frontal cortices, the orbitofrontal cortex and the hippocampus. The intensity of neural activity in these circuits is related to the intensity of food desire and to the probability of relapse during attempts to modulate food consumption^{12,13,23}.

Individuals that engage in excessive eating, particularly of palatable foods, have been shown to present with difficulty in decision making, take risky choices, be more impulsive, and have difficulty concentrating and establishing future goals^{18,22}. Impulsivity and psychological symptoms, such as abstinence and anxiety, have been shown to predict relapse risk¹⁸.

Experimental animal models have shown that rodents exposed to highly palatable foods tend to become obese, present changes in serum lipid levels and develop hyperphagia²⁴. Rodents with a genetic predisposition to obesity have a higher likelihood of developing food addiction symptoms, such as anxiety or impulsivity, when compared to rodents not predisposed to obesity²⁵. These issues have

been corroborated in humans of different age groups. In humans, food addiction symptoms are more common among individuals with Body Mass Indices (BMI) in the overweight and obesity range, when compared to individuals with normal BMI¹⁶.

Addiction of any type arises gradually, and its main risk group are adolescents. This is due to the fact that during adolescence the prefrontal and cortical neuronal circuits, necessary for judgment and self-regulation during adulthood, are not yet fully developed. Children and adolescents with structural or functional abnormalities in the frontal cortical region have been shown to have a higher risk of substance use disorder, compared with children and adolescents without these abnormalities²¹.

FOOD ADDICTION AND METABOLIC DISEASES

Food plays an essential role in supporting vital functions. However, an inadequate diet rich in fats and carbohydrates, when sustained for a long period, and combined with sedentary lifestyle and genetic factors, can cause a metabolic imbalance that leads to excessive lipid accumulation and to development of chronic diseases such as obesity, which is one of the most important risk factors for development of metabolic diseases^{8,16,26,27}. In many countries this problem has now become transgenerational. In Mexico, for example, the combined prevalence of overweight and obesity is more 30%, while in the adult population it exceeds 70%²⁸. Despite these concerning scenarios, the chances of a decrease of containment of the problem currently look slim.

The prevalence of food addiction is dynamic and exacerbated among groups with more comorbidities associated with a higher BMI. Food addiction has been estimated to be present in 15-25% of

healthy individuals, whereas in bariatric patients with morbid obesity the figure is estimated to be 40-60%²⁹.

The makeup and taste of food plays a key role in individual food choices. Foods with high sugar, fat and salt content are potentially addictive. All these compounds, alone or together, trigger biochemical and metabolic responses that can give rise to the chronic diseases that ail the world population^{3,5,30,31}. The relationship between excessive sugar consumption and obesity, type 2 diabetes, hepatic toxicity and other chronic illnesses has been known for decades. Despite this, global sugar consumption has tripled in the last 50 years, accompanied by a notable increase in the incidence and prevalence of type 2 diabetes, particularly in those countries where nutritional transition has leaned towards higher consumption of processed foods, which can contain up to 75% of sugar^{5,32-34}. Most studies to date regarding food addiction have been centered on its relationship with overweight and obesity, but individuals with recent-onset type 2 diabetes have also been shown to be more likely to have food addiction³⁵.

Similarly, excessive salt consumption is a widespread problem. In the United States, nearly 97% of the adult population consumes an average of 3,200 mg of sodium per day, equivalent to 6.2 times the daily requirement. Despite the impact of high sodium consumption on blood pressure levels, development of adverse cerebrovascular events including stroke, and damaging effects on the kidneys and brain, there are currently no regulations regarding its consumption or addition to processed foods³⁶⁻³⁸.

With regards to fat consumption, excessive intake of saturated fats and *trans* fatty acids, both present in highly palatable foods, markedly increases the risk for atherosclerosis and dyslipidemia. These conditions, together with obesity, are the most important

risk factors for hypertension, type 2 diabetes, metabolic syndrome, ischemic heart disease and ischemic stroke^{39,40}. Individuals with food addiction have been shown to consume higher amounts of foods rich in saturated and *trans* fats, while their cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol levels are higher than individuals without food addiction^{30,41}.

Metabolic abnormalities play a crucial role in the development and chronicity of the abovementioned conditions. These abnormalities include dyslipidemia, high blood pressure, insulin resistance and elevated glucose levels, abdominal obesity, pro-thrombotic and pro-inflammatory states. All of these conditions predispose to the development of metabolic syndrome,^{42,43} estimated to affect around 20% of the world population. An issue of great concern is the high prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents worldwide⁴⁴. The highest prevalence of this syndrome occurs in countries that have witnessed a major rise in the availability of highly palatable foods in recent decades because of free-trade agreements. Such treaties have been shown to increase the availability of highly processed foods for the general population, with an accompanying increase in consumption and the potential risk for development of metabolic diseases^{45,46}.

CONCLUSIONS

The availability of potentially addictive low-cost foods, coupled with a lack of information regarding the health risks of excessive consumption, represents a dangerous combination that currently affects a large portion of the world population.

A large body of evidence implicates food addiction to the development of overweight and obesity. Food addiction is also likely related to the development and worsening of metabolic diseases such as

type 2 diabetes, hypertension, and metabolic syndrome. These diseases account for millions of deaths around the world year after year.

Without a holistic treatment of metabolic diseases, with a biopsychosocial perspective that considers food addiction as part of the problem, it is likely that many efforts to contain them will prove unsuccessful.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

ETHICAL DISCLOSURES

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

REFERENCES

1. Krebs JR. The gourmet ape: evolution and human food preferences. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):707S-711S.

2. Nettle D, Andrews C, Bateson M. Food insecurity as a driver of obesity in humans: The insurance hypothesis. *Behav Brain Sci*. 2017;40:e105.
3. Wiss DA, Avena N, Rada P. Sugar Addiction: From Evolution to Revolution. *Front Psychiatry*. 2018;7(9):545.
4. Johnson F, Wardle J. Variety, Palatability, and Obesity. *Adv Nutr*. 2014;15(6):851-9.
5. Lustig RH, Schmidt LA, Brindis CD. The toxic truth about sugar. *Nature*. 2012;482(7383):27-9.
6. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
7. Whalen KA, Judd S, McCullough ML, Flanders WD, Hartman TJ, Bostick RM. Paleolithic and Mediterranean Diet Pattern Scores Are Inversely Associated with All-Cause and Cause-Specific Mortality in Adults. *J Nutr*. 2017;147(4):612-20.
8. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.
9. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
10. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*. 2009;52(2):430-6.
11. Pursey K, Stanwell P, Gearhardt A, Collins C, Burrows T. The Prevalence of Food Addiction as Assessed by the Yale Food Addiction Scale: A Systematic Review. *Nutrients*. 2014;6(10):4552-90.
12. Carter A, Hendrikse J, Lee N, Yücel M, Verdejo-García A, Andrews ZB, et al. The Neurobiology of “Food Addiction” and Its Implications for Obesity Treatment and Policy. *Annu Rev Nutr*. 2016;36(1):105-28.
13. Marta Novelle, Carlos Diéguez. Food Addiction and Binge Eating: Lessons Learned from Animal Models. *Nutrients*. 2018;10(1):71.
14. Blume M, Schmidt R, Hilbert A. Executive Functioning in Obesity, Food Addiction, and Binge-Eating Disorder. *Nutrients*. 2011;11(1):54.
15. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav*. 2016;30(1):113-21.
16. Gordon E, Ariel-Donges A, Bauman V, Merlo L. What Is the Evidence for “Food Addiction?” A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(4):477.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
18. Schulte EM, Grilo CM, Gearhardt AN. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clin Psychol Rev*. 2016;44:125-39.
19. Fletcher PC, Kenny PJ. Food addiction: a valid concept? *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(13):2506-13.
20. Gearhardt AN, Boswell RG, White MA. The association of “food addiction” with disordered eating and body mass index. *Eat Behav*. 2014;15(3):427-33.
21. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2016;374(4):363-71.
22. Olsen CM. Natural rewards, neuroplasticity, and non-drug addictions. *Neuropharmacology*. 2011;61(7):1109-22.
23. Mayhew AJ, Pigeyre M, Couturier J, Meyre D. An Evolutionary Genetic Perspective of Eating Disorders. *Neuroendocrinology*. 2018;106(3):292-306.
24. de Macedo IC, de Freitas JS, da Silva Torres IL. The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;2016:1-7.
25. Johnson P.M., Kenny P.J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat. Neurosci*. 2010;13:635-641
26. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Adv Nutr Int Rev J*. 2017;8(3):412-22.
27. Willett WC. Balancing Life-Style and Genomics Research for Disease Prevention. *Science*. 2002;296(5568):695-8.
28. ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. ENSANUT. 2016;2016 (Ensanut):1-154.
29. Meule A, von Rezori V, Blechert J. Food Addiction and Bulimia Nervosa: Food Addiction and Bulimia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(5):331-7.
30. Ayaz A, Nergiz-Unal R, Dedebayraktar D, Akyol A, Pekcan AG, Besler HT, et al. How does food addiction influence dietary intake profile? Bruce A, editor. *PLOS ONE*. 2018 Apr 20;13(4):e0195541.
31. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which Foods May Be Addictive? The Roles of Processing, Fat Content, and Glycemic Load. Weir TL, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117959.
32. Yudkin J. Sugar and Disease. *Nature*. 1972;239(5369):197-9.
33. White JR. Sugar. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):74-6.
34. Popkin BM, Kenan WR. Preventing type 2 diabetes: Changing the food industry. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):373-83.
35. Yang F, Liu A, Li Y, Lai Y, Wang G, Sun C, et al. Food Addiction in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes in Northeast China. *Front Endocrinol*. 2017;8:218.
36. Ha SK. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Electrolytes Blood Press*. 2014;12(1):7.
37. Farquhar WB, Edwards DG, Jurkovic CT, Weintraub WS. Dietary Sodium and Health. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1042-50.
38. Kotchen TA, Cowley Jr AW, Frohlich ED. Salt in Health and Disease — A Delicate Balance. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2531-2.
39. Unger, Torres-Gonzalez, Kraft. Dairy Fat Consumption and the Risk of Metabolic Syndrome: An Examination of the Saturated Fatty Acids in Dairy. *Nutrients*. 2019;11(9):2200.
40. Clifton PM. Diet, exercise and weight loss and dyslipidaemia. *Pathology (Phila)*. 2019;51(2):222-6.
41. Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that ‘food addiction’ is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. 2011;57(3):711-7.
42. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
43. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364-73.
44. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(8):395-405.
45. Friel S, Hattersley L, Snowdon W, Thow A-M, Lobstein T, Sanders D, et al. Monitoring the impacts of trade agreements on food environments: Trade agreements and food environments. *Obes Rev*. 2013;14:120-34.
46. Barlow P, McKee M, Stuckler D. The Impact of U.S. Free Trade Agreements on Calorie Availability and Obesity: A Natural Experiment in Canada. *Am J Prev Med*. 2018;54(5):637-43.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Biogénesis de miARN y su papel como biomarcadores en la detección de la nefropatía diabética

Biogenesis of miRNAs and their role as biomarkers in the detection of diabetic nephropathy

Irene Alva-Partida¹, Lorena I. Espinosa-Zavala² y Rogelio F. Jiménez-Ortega³

¹Dirección de Acupuntura Humana Rehabilitatoria, Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Ecatepec de Morelos; ²Unidad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional Iberoamericana, Campeche, Campeche; ³Unidad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada del Estado de México, Texcoco, Estado de México, México

RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es una de las principales complicaciones de la diabetes y la principal causa de enfermedad renal terminal en el mundo. Actualmente la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria son los principales marcadores de detección de la ND. Sin embargo, estos marcadores no indican con precisión el grado de disfunción y lesión renal. En los últimos años los microARN (miARN) se han propuesto como moléculas clave en múltiples procesos biológicos y metabólicos, debido a su papel en la regulación de genes que codifican a proteínas asociadas con la patogenia de distintas enfermedades, entre las que encontramos la ND. Diferentes estudios han demostrado que la sobrerregulación de algunos miARN en pacientes que viven con diabetes muestra efectos de protección renal, mientras que la subregulación puede favorecer el desarrollo de enfermedades renales, por lo que el estudio de estas moléculas representa una potencial fuente de nuevos biomarcadores no invasivos, dirigidos a la detección temprana y nuevas estrategias terapéuticas de enfermedades renales. En este trabajo nos planteamos explicar la biogénesis, función de los miARN y su potencial papel como biomarcadores empleados en la detección oportuna de la ND.

Palabras clave: Diabetes. miARN. Biomarcador.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is one of the main complications of diabetes and the main cause of end-stage kidney disease in the world. Currently, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria are the main markers for detection of DN. However, these markers do not accurately indicate the degree of renal dysfunction and injury. In recent years, microRNAs (miRNAs) have been proposed as key molecules in multiple biological and metabolic processes, due to their role in the regulation of genes that encode proteins associated with the pathogenesis of different diseases, among which we find DN. Different studies have shown that the over-regulation of some miRNAs in patients living with diabetes show kidney protection effects, while the down-regulation can favor the development of kidney diseases, so the study of these molecules represents a potential source of new non-invasive biomarkers, aimed at early detection and new therapeutic strategies for kidney diseases. In this work we intend to explain the biogenesis, function of miRNAs, and their potential role as biomarkers used in the timely detection of ND.

Keywords: Diabetes. miRNAs. Biomarker.

Correspondencia:

*Rogelio F. Jiménez-Ortega
E-mail. rfrankjo@gmail.com

Fecha de recepción: 02-02-2022

Fecha de aceptación: 29-03-2022

DOI: 10.24875/ALAD.22000003

Disponible en internet: 07-09-2022

Rev ALAD. 2022;12:15-25

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una complicación microvascular de la diabetes mellitus y representa la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo^{1,2}. Las características clínicas de la ND muestran un aumento progresivo en la excreción de albúmina (> 300 mg/dl) en orina y una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), que asociada con un incremento de la presión arterial conducen al desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Este tipo de alteraciones y cambios en las funciones renales favorecen el desarrollo de anomalías estructurales, como el engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial con acumulación de matriz extracelular (MEC), modificaciones en células epiteliales glomerulares (podocitos), ensanchamiento, glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial³. Aunque la detección de microalbuminuria se considera como el estándar de oro en el diagnóstico de la ND, la disfunción renal puede ser detectada por medio de diferentes variables como la tasa de creatinina:albúmina en orina, TFG, hemoglobina glucosilada y creatinina⁴. Sin embargo, estas variables no se consideran del todo precisas para el monitoreo del riesgo de ND, ya que presentan algunas limitaciones. Por ejemplo, no todos los pacientes que viven con diabetes y que presentan microalbuminuria terminarán con ERCA⁵, incluso algunos de estos pacientes pueden presentar normoalbuminuria, lo que hace difícil predecir la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, nuevas moléculas con función de biomarcadores han sido propuestas para la detección oportuna de la ND: transferrina, inmunoglobulina G (IgG), ceruloplasmina, colágeno tipo IV, laminina, glucosaminoglicanos, prostaglandina D sintasa tipo lipocalina, fibronectina, podocitos-podocalixina y el factor de crecimiento endotelial vascular⁶; mientras que otros enfoques más actualizados buscan identificar nuevos biomarcadores mucho más precisos que en conjunto con

los antes mencionados permitan la formación de paneles diseñados para el monitoreo y detección oportuna de la ND. Los micro-ARN (miARN) son una clase de moléculas reguladoras de 19-25 nt de longitud que suprimen la traducción y estabilidad del mRNA a través del apareamiento imperfecto de bases en la región 3' no traducible (3'UTR) de un mRNA diana. Estas moléculas se encuentran presentes en tejidos y fluidos corporales humanos, donde son altamente estables. Se ha observado que alteraciones en los perfiles de expresión de los miARN conducen al desarrollo de numerosas enfermedades entre las que se encuentran: enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inmunitarias, múltiples tipos de cáncer y enfermedades renales⁷. El papel de los miARN en la aparición y desarrollo de diversas enfermedades se ha convertido en un tema de amplio interés en el campo de las ciencias de la vida. Algunos estudios han mostrado el papel de los miARN y su influencia en la regulación de la expresión de genes que participan en la patogénesis de la ND. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la biogénesis de los miARN y su papel como potenciales biomarcadores en la detección oportuna de la ND.

BIOGÉNESIS DE LOS MIARN

La biogénesis de los miARN es un mecanismo que involucra la transcripción, procesamiento de miARN primarios (pri-miARN), transporte al citoplasma, procesamiento de precursores de miARN (pre-miARN), selección de cadena, dirección de la transcripción y destino del transcrito⁸. Esta secuencia de pasos permite garantizar que solo aquellos miARN con estructuras y secuencias correctas tengan la capacidad de regular la expresión génica (Fig. 1). La biogénesis de miARN inicia con el procesamiento de los transcritos a través de la ARN polimerasa II/III. Actualmente se sabe que los miARN se procesan de

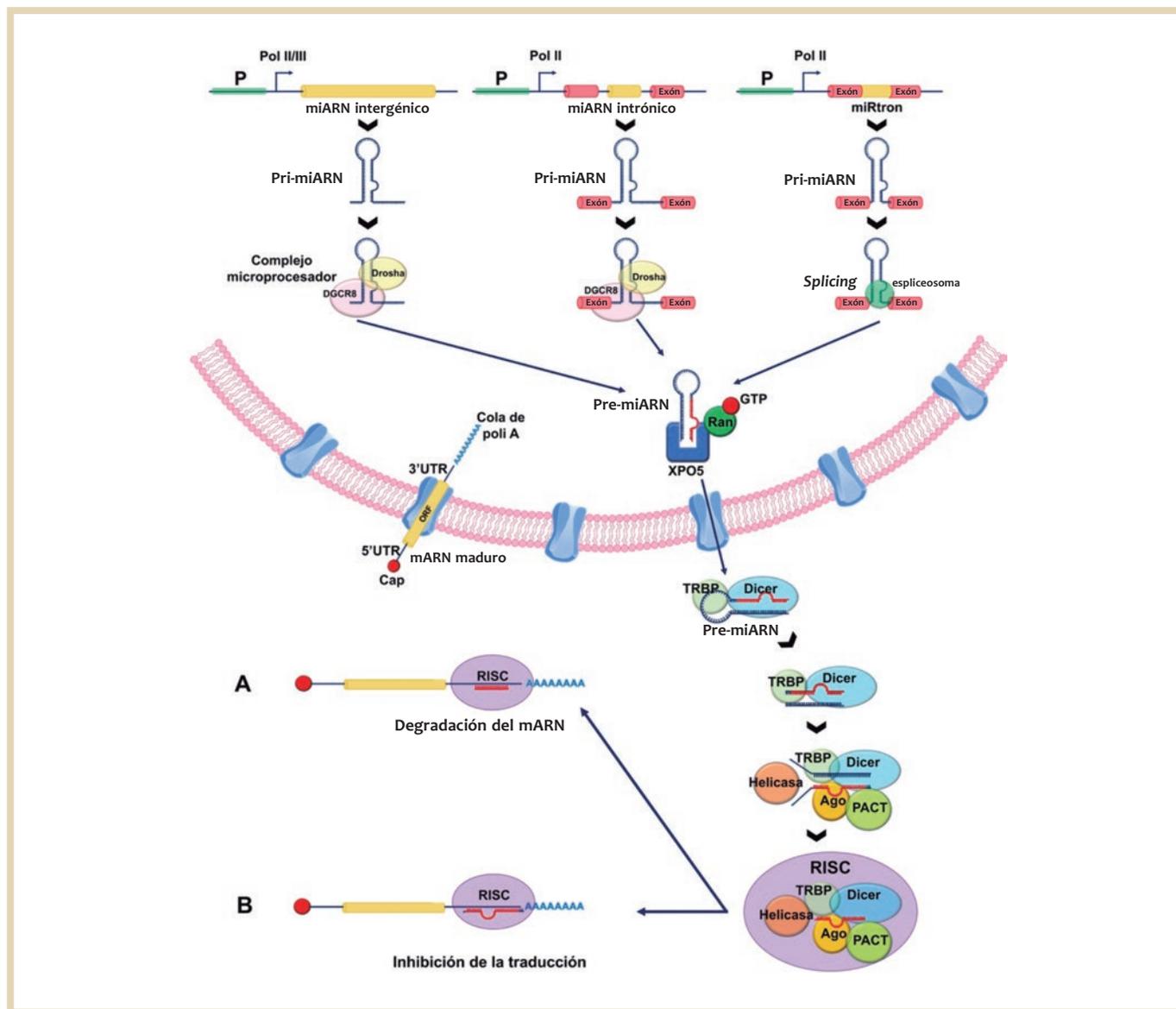


FIGURA 1. Biogénesis de miARN. Los miARN son transcritos por la ARN polimerasa II o III en miARN primarios (pri-miARN) que son procesados por Droscha/DGCR8 en miARN precusores (pre-miARN). La hebra de un miARN maduro se muestra en color rojo. El pre-miARN es transportado desde el núcleo al citoplasma por exportina 5 (XPO5), donde es procesado por Dicer/TRBP en un miARN dúplex. Este miARN es desenrollado por una helicasa y la hebra madura (roja) se incorpora al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Dependiendo de la complementariedad del miARN con la región seed de un mRNA diana, el complejo RISC media la regulación a la baja de la expresión genética ya sea por la degradación del mRNA **(A)** o mediante la represión traduccional **(B)**.

diferentes formas, es decir, se pueden transcribir de manera independiente de un gen huésped y están regulados por sus propios promotores, los cuales son llamados miARN «intergénicos», otros se procesan a partir de intrones y relativamente pocos exones de genes codificadores de proteínas, los cuales

son llamados miARN «intragénicos» y otros son intrones con función reguladora llamados «mirtrons»⁹. El transcrito primario de un miARN se denomina pri-miARN y puede estar formado por miles de nucleótidos de longitud y en algunos casos se pueden cotranscribir múltiples miARN a partir de un solo

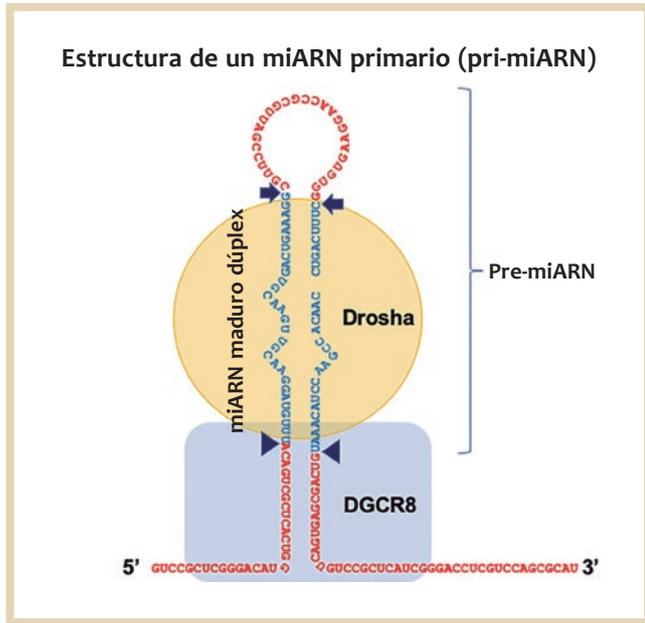


FIGURA 2. Estructura de tallo y burbuja de un pri-miARN humano. Los sitios de digestión de Drosha son indicados por los triángulos (pre-miARN) y los sitios de digestión de Dicer son indicados con flechas, en color azul se muestra la secuencia de un miARN maduro dúplex.

pri-miARN, su estructura está protegida y poliadenilada como los transcritos del mRNA, la transcripción en tándem de genes codificantes y miARN permite que ambas moléculas se transcriban juntas interactuando dentro de una misma vía o atenuando su función (diafonía). La coexpresión entre miARN y genes codificantes también puede funcionar para asegurar una retroalimentación negativa sobre un gen codificante y prevenir su sobreexpresión¹⁰. El pri-miARN es procesado dentro del núcleo a través del complejo Drosha-Gen 8 de la región crítica del síndrome de DiGeorge (DGCR8). Drosha es una endonucleasa (ARNasa III) que recluta a DGCR8 para conformar un complejo microprocesador. Este complejo reconoce un motivo GGAC N6-metiladenilado dentro del pri-miARN a través de DGCR8, mientras que Drosha escinde el ADN dúplex (pri-miARN) en la base de la estructura de horquilla (aproximadamente 11pb de distancia) característica del pri-miARN (Fig. 2)¹¹. Los pri-miARN se escinden en

precursores de miARN (pre-miARN), los cuales presentan horquillas de aproximadamente 60-100 nt. El pre-miARN es transportado desde el núcleo hacia el citoplasma por la proteína exportina 5 y Ran-GTP. Los miARN exentos de la vía de procesamiento inducido por el complejo Drosha-DGCR8 son los mirtrons, ya que son intrones previamente procesados a través del espliceosoma y son directamente exportados hacia el citoplasma evadiendo la vía de procesamiento canónica¹². En el citoplasma los pre-miARN son procesados por la proteína de unión a ARN en respuesta a transactivación (TRBP), una proteína de unión al ARN de doble cadena que recluta a Dicer y estabiliza la interacción Dicer-ARN. Dicer es una endonucleasa (ARNasa III), encargada de la eliminación del bucle terminal del pre-miARN, dando como resultado un miARN maduro dúplex. La dirección de la hebra determina el nombre de la forma madura del miARN, en el que la cadena -5p se origina del extremo 5' de la horquilla del pre-miARN y la cadena -3p del extremo 3'¹³. El reconocimiento y la escisión mediada por Dicer dependen de desajustes (bucles) centrales en el ARN dúplex, los cuales también son necesarios para formar un complejo eficiente con proteínas de la familia argonauta (AGO). Las cadenas derivadas del miARN dúplex maduro son cargadas dentro de AGO 1-4 en humanos y son dependientes del ATP. La selección de la cadena -5p o -3p está basada en parte por la estabilidad termodinámica de los extremos 5' del miARN dúplex maduro o en la presencia de un uracilo en la posición 1 del extremo 5'. En general la hebra con menor estabilidad en la posición 5' o uracilo 5' se carga preferentemente en AGO y será considerada como la hebra guía¹⁴. La hebra descargada se denomina como «hebra pasajera», que se desenrolla de la hebra guía mediante mecanismos basados en el grado de complementariedad. El miARN dúplex es desenrollado por helicasas en dos hebras simples, la hebra guía madura (miARN: hebra roja en la figura 1) y la hebra pasajera complementaria (miARN

star). La selección de la hebra guía depende de la unión de los primeros 6-8 nucleótidos y de qué proteína AGO estará presente en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el cual incluye a Dicer, TRBP, PACT (activador de proteínas PKR) y una de las cuatro proteínas AGO¹⁵. Usualmente el complejo RISC degrada los miARN stars, aunque algunos estudios reportan que podrían regular negativamente la expresión génica como un miARN maduro. Es poco clara la razón de por qué algunos miARN stars son funcionales, se sugiere que las hebras pueden funcionar en respuesta a señales intracelulares o extracelulares para regular conjuntos de proteínas según sea necesario o por qué la selección de la hebra podría ser específica de tejido¹⁶.

FUNCIONES DE LOS MIARN

Una vez que el complejo RISC cargó la hebra guía, este la unirá con la región 3'UTR del mRNA donde ocurre el apareamiento de bases. Actualmente la mayoría de los estudios han demostrado que los miARN se unen a una secuencia específica en la 3'UTR de sus mRNA diana para inducir la represión de la traducción, desadenilación y decapitación del mRNA. Sin embargo, también se han identificado sitios de unión de miARN en otras regiones del mRNA, incluida la 5'UTR, el marco de lectura abierto (ORF) y en las regiones promotoras, conduciendo al silenciamiento de la expresión génica¹⁷. Aparentemente son pocos los sitios de unión en la 5'UTR de un mRNA debido a que la actividad de exploración del ribosoma puede alterar la interacción RISC-miARN con la 5'UTR, sugiriendo que se podría anular la inhibición de la traducción. Por otro lado, la ubicación general del sitio de unión de un miARN dentro de un transcrito permite definir el grado de represión inducido por los miARN, otros factores también contribuyen a un proceso de interacción eficiente como la secuencia del sitio de unión del

miARN, el número de sitios diana dentro del mRNA, la estructura del mRNA y la distancia entre los sitios de unión. Además, parece existir una relación biológica entre la interacción preferencial de los miARN con la 3'UTR, ya que algunos estudios sugieren que los sitios de unión de los miARN dentro del ORF del mRNA no son muy efectivos en la mediación de la traducción, debido a la capacidad del ribosoma para anular o inhibir la interacción del RISC-miARN con los sitios de unión¹⁸. La complementariedad de bases entre el miARN y su gen diana determina el destino del mRNA. La interacción entre la región «seed» (sitio de unión) del miARN (2-8 nt) y la 3'UTR del mRNA es de gran importancia, ya que una complementariedad perfecta permite que la proteína AGO2 con función de exonucleasa escinda al mRNA en las proteínas de procesamiento de ARN, las cuales se asocian con AGO y funcionan como sitios de almacenamiento del mRNA (cuerpos P). Por otro lado, cuando la unión del miARN con la región seed del mRNA es imperfecta, se forma una horquilla entre el miARN y su gen diana entre el noveno y décimo nucleótido del miARN, lo que induce la supresión de la traducción¹⁹. En los mRNA el inicio de la traducción inicia cuando el factor de inicio de la traducción eIF4E (eucariontes) reconoce el m7GpppN de 5'-Cap. Este complejo incluye eIF4G, que interactúa con eIF3 para reclutar la subunidad ribosómica 40S. La interacción de eIF4G con eIF4E y la proteína de poliadenilato 1 (PABP1) permite la unión física de los extremos 5' y 3' del mRNA estimulando el inicio de la traducción al aumentar la afinidad de eIF4E por el 5'-Cap (Fig. 3A). Algunos factores en trans se unen a la región 3'UTR y pueden inhibir la traducción por reclutamiento de proteínas que bloquean la interacción eIF4E-eIF4G o que se unen directamente al 5'-Cap, evitando el ensamblaje del complejo ribosomal 40S. En los últimos años se ha demostrado que componentes de RISC podrían competir por la unión al 5'-Cap del mRNA, específicamente las proteínas de la familia AGO (Fig. 3B). Las proteínas

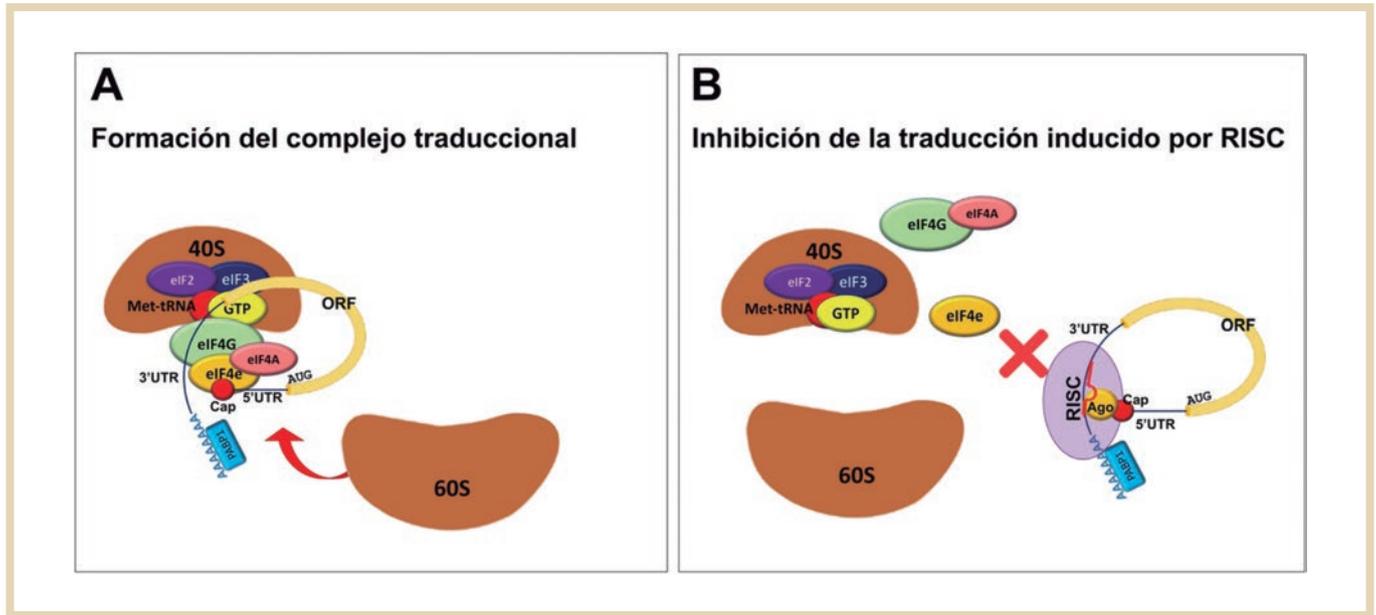


FIGURA 3. Mecanismo de regulación de la traducción inducido por el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). **A:** inicio de la traducción. El factor eIF4E reconoce al m7GpppN 5' (Cap) que interactúa con un complejo conformado por eIF4G/eIF3 encargado del reclutamiento de la subunidad ribosómica 40S. La interacción de eIF4G con eIF4E y la proteína PABP1 permiten la unión física de los extremos 5' y 3' del mRNA, estimulando la traducción. **B:** inhibición de la traducción inducida por RISC. La unión de un miARN cargado a través de proteínas de la familia argonata (AGO) dentro de RISC permite la unión a la 3'UTR del mRNA, AGO presenta dominios con secuencias homologas a eIF4E que le permiten competir por la unión al Cap, inhibiendo la formación del complejo ribosomal y por lo tanto la traducción.

AGO presentan dominios centrales con secuencias homologas al sitio de unión de eIF4E y se ha demostrado que mutaciones en residuos de las proteínas AGO anulan la represión traduccional de los mRNA en 7mG, sugiriendo que estas proteínas pueden competir con eIF4E para inhibir la traducción en pasos posteriores a la iniciación. Estudios en genes dianas sugieren que por medio de la regulación por miARN se reducen los niveles de proteína, mientras que los niveles de expresión de los mRNA no se ven afectados²⁰. Sin embargo, la alteración de la expresión de miARN en células o tejidos puede causar cambios significativos en los niveles de expresión de los mRNA dianas, lo que sugiere que los miARN pueden inducir la desestabilización del mRNA. En células eucariotes la degradación del mRNA puede ocurrir cuando hay un acortamiento de la cola de poli A como parte del RISC, por lo que se cree que las proteínas AGO 1, 3 y 4 podrían reprimir la

traducción al promover la degradación mediada por la cola de poli A²¹.

MIARN CIRCULANTES COMO BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

En los últimos años se ha propuesto que los miARN circulantes se encuentran correlacionados con diversas enfermedades humanas, incluida la diabetes. Por lo tanto, cambios en los perfiles de expresión de los miARN pueden inducir cambios dinámicos de las células circulantes en respuesta a diferentes estados de enfermedad, lo que hace interesantes a estas moléculas por su potencial como biomarcadores en la detección oportuna y diagnóstico de enfermedades metabólicas. Actualmente existen estudios

TABLA 1. MicroARN sobreexpresados en nefropatía diabética previamente descritos

miARN	Genes diana	Mecanismo biológico	Modelo de estudio	Referencias
miR-29c	<i>Spry1</i>	Albuminuria, MEC ↑	Ratón db/db	Mukhadi et al., 2015 ²⁴
miR-192	<i>Col1a2</i>	↓ <i>SIP1/E-box</i> , ↑ MEC	Ratón db/db	Chien et al., 2016 ²⁵
miR-34a-5p	<i>Sirt1</i>	↑ <i>Tgf-β1</i> , ↑ fibrosis túbulo intersticial	Células mesangiales de ratón	Li et al., 2018 ²⁶
miR-141	<i>IRS2</i>	↑ Inflamación, ↑ apoptosis celular, AKT/AMPK	Células mesangiales (línea celular)	Li et al., 2018 ²⁷
miR-184	<i>Lpp3</i>	↑ ácido lisofosfatídico, ↑ fibrosis túbulo intersticial	Tejido renal de ratas	Zanchi et al., 2017 ²⁸
miR-377	<i>Pak1, Sod1</i>	↑ proteínas MEC, ↑ fibronectina	Ratón con diabetes inducida por STZ	Wang et al., 2008 ²⁹
miR-503	<i>Ez3</i>	↑ disfunción células β pancreáticas	Podocitos, ratón db/db	Zha et al., 2019 ³⁰
miR-1207-5p		<i>TGF-β</i> , <i>PAI-1</i> , <i>FN</i> ↑	HK-2, podocitos, células mesangiales	Alvarez et al., 2016 ³¹

p-Akt: proteína cinasa B fosforilada; mTORC1: complejo sensible a rapamicina; FN: fibronectina; CCA: cociente creatinina:albúmina; RAC: relación de aclaramiento de creatinina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; CMH: célula mesangial humana; CMR: células mesangiales de ratón; MEC: matriz extracelular; QRSE: cinasas reguladas por señales extracelulares; AML-α: actina del músculo liso alfa; HK-2: células humanas de riñón.

sobre la desregulación de los miARN en fluidos corporales como el suero y el plasma de pacientes que viven con diabetes, estas alteraciones en los perfiles de miARN se han asociado con vías de señalización que controlan la regulación de la glucosa mediante la producción de insulina, supervivencia y proliferación de células β pancreáticas²². La expresión y función aberrante de los miARN reguladores de estos procesos pueden tener consecuencias significativas, conduciendo a hiperglucemia clínica asociada con la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 (DT2). Evidencia en el campo de la ND demuestra la participación de los miARN en la disfunción renal en modelos murinos con delección de *Dicer* en podocitos; estos fenotipos incluyen proteinuria, borrado y apoptosis de podocitos, glomeruloesclerosis, fibrosis túbulo-intersticial (FTI) con insuficiencia renal²³. La sobreexpresión de algunos miARN en pacientes que viven con diabetes les permite unirse a la 3'UTR de genes denominados renoprotectores, conduciendo a una disminución de su expresión y favoreciendo el desarrollo de la ND, los cuales se muestran en la tabla 1²⁴⁻³¹. En los últimos años se han reportado nuevos miARN como miR-21 y miR-29a, cuya expresión se encuentra significativamente más elevada

en pacientes con proteinuria manifiesta con respecto a pacientes diagnosticados con albuminuria normal o microalbuminuria. Además, estos miARN también mostraron alta sensibilidad en el diagnóstico de la progresión de la ND establecida, es decir, entre individuos con microalbuminuria y proteinuria manifiesta, algunos de los blancos reportados para estos miARN son colágeno tipo 1 (*Col1*) y colágeno tipo 4 (*Col4*)²⁴. La sobreexpresión de miR-192 se ha encontrado significativamente más elevada en riñón de ratón con ND. Un estudio realizado por Hung et al. (2016) demostró que miR-192 suprime la expresión de *Sip1/E-box*, un supresor de *Zeb2* que a su vez suprime la expresión del colágeno-α2 (*Col1a2*), conduciendo a un aumento *in vivo* de los depósitos de colágeno, lo que permite asociar a miR-192 con un incremento en la MEC observada en ND²⁵. La sobreexpresión de miR-34a-5p regula la expresión de *Sirt1*, el cual se encarga de regular la expresión de un conjunto de proteínas silenciadoras encargadas de bloquear la transcripción del mRNA durante la ND, lo que favorece la progresión de la enfermedad. En un modelo murino se observó que la sobreexpresión de miR-134a-5p en tejido renal disminuye la expresión del complejo *Sirt1*, permitiendo incrementar

los niveles de *Tgf-β1*. Esto sugiere que la interacción miR-134a-5p/*Sirt1* puede favorecer la progresión de la FTI en ND por la vía de señalización *TGF-β1*. Por lo que la regulación negativa de miR-134a-5p se sugiere como un potencial biomarcador para la prevención y tratamiento de la FTI y la citotoxicidad de las células β ²⁶. El miR-141 pertenece a un *cluster* de miARN codificados en el cromosoma 12 que incluye a miR-200a, miR-200b, miR-200c y miR-429. Su expresión se ha asociado con el grado de lesión renal en muestras de suero de pacientes con ND, por lo que también se considera como un potencial biomarcador para el monitoreo y detección oportuna de esta enfermedad³². Diferentes trabajos han reportado que existe una estrecha relación entre la fibrosis renal y la sobreexpresión de miR-184 en tejido renal de modelos murinos con ND. La subexpresión de la enzima lipofosfatasa 3 (*Lpp3*), regulada por miR-184, se ha asociado con un incremento del ácido lisofosfatídico (LPA), lo que se relaciona con FTI²⁸. En un modelo murino con ND se observó un incremento en los niveles de expresión de miR-370, así como de las proteínas fibronectina (*Fn1*), *Col1*, *Col4* y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*Pai-1*) que afectan la polimerización y degradación de la MEC, mientras que la inhibición de miR-370 mostró una disminución en la polimerización y degradación de la MEC, por lo que este miARN fue propuesto como una molécula dirigida para el tratamiento de ND³³. Se ha reportado que la sobreexpresión de miR-377 conduce al incremento en la producción de fibronectina en pacientes con ND. Estudios previos han demostrado que miR-377 regula a *Tug1* un lncARN que se ha relacionado con cancerogénesis de diferentes tumores malignos y es considerado como un biomarcador predictivo de neoplasias renales. Recientemente se demostró que existe una alineación entre regiones complementarias de miR-377 y *Tug1*, esta relación podría promover la expresión de *PPARγ* y contrarrestar la inhibición de miR-377, lo que promueve diferentes

mecanismos, como la proliferación celular y la expresión de proteínas asociadas a la MEC³⁴. Por otro lado, diferentes factores clave como *TGF-β*, *Col1*, *Col4* y la subunidad 4 de NADPH oxidasa (*Nox4*) se sobreexpresan en la ND y como resultado se presenta una acumulación de la MEC, fibrosis renal y estrés oxidativo, lo que también contribuye en el desarrollo de esta enfermedad. Estos factores inductores también son regulados por miARN. Por lo tanto, es razonable pensar que la regulación a la baja de algunos miARN permita el incremento de estos inductores, favoreciendo el desarrollo de la ND, como se muestra en la tabla 2^{25,35-40}. Se ha reportado que en modelos murinos con ND, miR-488 regula la expresión de *TGF-β*, el cual es un fuerte factor fibrótico que se expresa principalmente en riñón y que se distribuye abundantemente en glomerulos y túbulos renales, participando en el proceso patológico de la fibrosis renal, sugiriendo que miR-488 podría ser una nueva diana terapéutica para ND⁴¹. Algunos estudios mostraron que los niveles de expresión de miR-424 en tejido renal de un grupo de ratas con ND era significativamente más bajo que el de un grupo normal. Por otro lado, la regulación positiva de miR-424 puede inhibir la apoptosis de las células del tejido renal y reducir los cambios patológicos de la ND. Estos cambios dependen de la vía de la caspasa 3, lo que resulta en el ajuste de los niveles de *Bax* y *Bcl2*⁴². Otro miARN regulado a la baja es miR-130b, recientes estudios han encontrado que en modelos murinos *TGF-β* puede regular la expresión del gen *Rik*, debido a la desregulación de miR-130b e incrementar la expresión de genes fibróticos patológicos⁴³. En un estudio realizado por Rovira et al. (2018), reportan que la regulación negativa de miR-31 se encuentra asociada con la relación albúmina:creatinina y con la progresión de la ND en suero de pacientes con DT2, además los niveles de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] e interleucina [IL] 6) y la molécula de adhesión ICAM-1

TABLA 2. MicroRNA subregulados en nefropatía diabética previamente descritos

miARN	Genes diana	Mecanismo biológico	Modelo de estudio	Referencias
miR-25	<i>Nox4</i>	<i>Nox4</i> ↓	CRM	Zhang et al., 2018 ³⁵
miR-29a	<i>Col1a1/2</i> <i>Hdac4</i>	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> ↓ Disfunción de podocitos↓	HK-2, ratón transgénico miR-29a, podocitos	Tung et al., 2019 ³⁶
miR-29b	<i>Smad3</i> , <i>Tgfb</i>	<i>TGF-β/Smad3</i> , <i>Sp1/NF-κB</i> ↓	Ratón db/db	Schellinger et al., 2021 ³⁷
miR-29c	<i>Col1</i> , <i>Col4</i>	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> ↓	Línea celular NRK52E CMR, podocitos humanos	Guo et al., 2017 ³⁸
miR-93-5p	<i>Vegf-a</i>	<i>Vegf</i> , <i>Col4a3</i> , FN↓	Ratón db/db, podocitos, células endoteliales microvasculares renales	Gong et al., 2021 ³⁹
miR-200a	TGF-β2	<i>Col1</i> , <i>Col4</i> , FN↓	Línea celular NRK52E	Wang et al., 2012 ⁴⁰
miR-451	<i>Ywhaz</i>	p38, MAPK, MEC↓	CMR	Chien et al., 2016 ²⁵

p-Akt: proteína cinasa B fosforilada; mTORC1: complejo sensible a rapamicina; FN: fibronectina; CCA: cociente creatinina:albúmina; RAC: relación de aclaramiento de creatinina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; CMH: célula mesangial humana; CMR: células mesangiales de ratón; MEC: matriz extracelular; QRSE: cinasas reguladas por señales extracelulares; AML-α: actina del músculo liso alfa; HK-2: células humanas de riñón.

también disminuyeron, lo que sugiere que la inflamación empeora a medida que disminuyen los niveles de miR-31. Los resultados de este estudio revelan que los niveles séricos de miR-31 se reducen específicamente en pacientes con ND a medida que avanza la enfermedad y no en pacientes con retinopatía, además, es más pronunciado en pacientes DT2 con macroalbuminuria, pero también es significativo en pacientes con microalbuminuria, sugiriendo que los niveles circulantes de miR-31 reflejan el estadio de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta asociación⁴⁴.

CONCLUSIÓN

La ND es una de las principales complicaciones de la diabetes y una enfermedad potencialmente mortal. Durante varios años se ha intentado identificar los mecanismos moleculares responsables de la ND para desarrollar estrategias terapéuticas oportunas y adecuadas para su prevención y tratamiento. Sin embargo, esta enfermedad es compleja y multifactorial, ya que involucra distintas vías biológicas. Actualmente, la albuminuria es considerada como un biomarcador

y el estándar de oro en la detección temprana de la ND. Sin embargo, su relevancia clínica es controvertida. Estudios recientes sugieren que la microalbuminuria es un predictor menos preciso de lo que se pensaba originalmente, por esta razón se ha vuelto indispensable la identificación de nuevos biomarcadores que logren reflejar los efectos tempranos durante el desarrollo de la enfermedad. Los miARN han sido ampliamente utilizados como biomarcadores en el diagnóstico clínico y tratamiento de la ND, cambios específicos en los perfiles de expresión de miARN en tejido renal, sangre periférica y orina, influyen en la aparición y desarrollo de esta enfermedad, ya que regulan la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, anomalías metabólicas, respuesta inmunitaria y la fibrosis, a través de diferentes vías de señalización y blancos específicos. En este artículo se trata la biogénesis y los perfiles de expresión de miARN asociados con la ND; si bien el desequilibrio en la expresión de los miARN no es el único factor que influye en esta enfermedad, sí juega un papel importante en su regulación y desarrollo. Actualmente, se han identificado múltiples miARN relacionados con la ND. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones no establecen controles adecuados de la enfermedad para

determinar si los miARN identificados son dianas específicas o marcadores generales de daño renal. Además, debido a que la ND es una enfermedad compleja y multifactorial, un solo miARN no sería suficiente para aportar un valor predictivo e información suficiente sobre su desarrollo, por lo que se sugiere generar paneles de miARN y otros biomarcadores, que representen la función de diferentes vías biológicas y de este modo tener un mejor valor predictivo que el que puede ofrecer un solo miARN. Finalmente, la identificación y caracterización de nuevas moléculas en diversas enfermedades renales conducirá a avances en el desarrollo de herramientas de diagnóstico e intervenciones terapéuticas más oportunas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la DPN Emma López Espinosa de la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, Asesora de Maestría de la LN. Irene Alva-Partida, quien aportó sugerencias en la elaboración de este trabajo.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no se recibió financiamiento en la elaboración de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):S17-S18.
2. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic kidney disease: Challenges, advances, and opportunities. *Kidney Dis (Basel)*. 2020;6(4):215-25.
3. Giunti S, Barit D, Cooper ME. Mechanisms of diabetic nephropathy: role of hypertension. *Hypertension*. 2006;48(4):519-26.
4. Wang LP, Gao YZ, Song B, Yu G, Chen H, Zhang ZW, et al. MicroRNAs in the progress of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:3513179.
5. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al.; J-DOIT3 Study Group. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2021;99(1):256-66.
6. Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(6):1-9.
7. Dexheimer P, Cochella L. MicroRNAs: From mechanisms to organism. *Dev Biol*. 2020;8(409):1-18.
8. Bartel D. Metazoan microRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20-51.
9. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and synthetic microRNA biology: From biogenesis to disease pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):132.
10. Lao TD, Le TAH. MicroRNAs: Biogenesis, functions and potential biomarkers for early screening, prognosis and therapeutic molecular monitoring of nasopharyngeal carcinoma. *Processes*. 2020;8:1-14.
11. Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, Lee M, Song SJ. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1723.
12. Sindhuja S, Vinayaga MP, Valiya S. MicroRNA's in cancer as biomarker and therapeutic keys. *ExRNA [Internet]*. 2020;2-9. Disponible en: <https://exrna.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41544-020-00051-4.pdf>
13. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(402):1-12.
14. Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell*. 2003;115(2):209-16.
15. Wang J, Mei J, Ren G. Plant microRNAs: Biogenesis, homeostasis, and degradation. *Front Plant Sci*. 2019;10(360):1-12.
16. Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021;12(3):e1627.
17. Aisina D, Niyazova R, Atambayeva S, Ivashchenko A. Prediction of clusters of miRNA binding sites in mRNA candidate genes of breast cancer subtypes. *Peer J*. 2019;7:e8049.
18. Chipman LB, Pasquinelli AE. miRNA targeting: Growing beyond the seed. *Trends Genet*. 2019;35(3):215-22.
19. Zhao C, Sun X, Li L. Biogenesis and function of extracellular miRNAs. *ExRNA [Internet]*. 2019;1-38. Disponible en: <https://exrna.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41544-019-0039-4.pdf>

20. Müller M, Fazi F, Ciaudo C. Argonaute proteins: From structure to function in development and pathological cell fate determination. *Front Cell Dev Biol.* 2020;7:360.
21. Rissland OS, Subtelny AO, Wang M, Lugowski A, Nicholson B, Laver JD, et al. The influence of microRNAs and poly(A) tail length on endogenous mRNA-protein complexes. *Genome Biol.* 2017;18(1):211.
22. Kim M, Zhang X. The profiling and role of miRNAs in diabetes mellitus. *J Diabetes Clin Res.* 2019;1(1):5-23.
23. Kato M, Natarajan R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353(1):72-88.
24. Mukhadi S, Hull R, Mbata Z, Dlamini Z. The role of microRNAs in kidney disease. *Noncoding RNA.* 2015;1(3):192-221.
25. Chien HY, Chen CY, Chiu YH, Lin YC, Li WC. Differential microRNA profiles predict diabetic nephropathy progression in Taiwan. *Int J Med Sci.* 2016;13(6):457-65.
26. Li A, Peng R, Sun Y, Liu H, Peng H, Zhang Z. LincRNA 170002014Rik alleviates cell proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy via miR-34a-5p/Sirt1/HIF-1 α signaling. *Cell Death Dis.* 2018;9(5):461.
27. Li Y, Huang D, Zheng L, Cao H, Fan Z. Effect of microRNA-141 on the development of diabetic nephropathy through regulating AKT/AMPK signaling pathway by targeting insulin receptor substrate 2. *J Cell Biochem.* 2018;14:1-8.
28. Zanchi C, Macconi D, Trionfani P, Tomasoni S, Rottoli D, Locatelli M. MicroRNA-184 is a downstream effector of albuminuria driving renal fibrosis in rats with diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2017;60(6):1114-25.
29. Wang Q, Wang Y, Minto AW, Wang J, Shi Q, Li X. et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J.* 2008;22(12):4126-35.
30. Zha F, Bai L, Tang B, Li J, Wang Y, Zheng P. MicroRNA-503 contributes to podocyte injury via targeting E2F3 in diabetic nephropathy. *J Cell Biochem.* 2019;120(8):12574-81.
31. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Kiefer J, DiStefano JK. Correction: Role of microRNA 1207-5P and its host gene, the long non-coding RNA Pvt1, as mediators of extracellular matrix accumulation in the kidney: Implications for diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168353.
32. Jiang X, Ru Q, Li P, Ge X, Shao K, Xi L, et al. LncRNA SNHG16 induces proliferation and fibrogenesis via modulating miR-141-3p and CCND1 in diabetic nephropathy. *Gene Ther.* 2020;27(12):557-66.
33. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, et al. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. *Int J Oncol.* 2016;48(2):829-35.
34. Duan LJ, Ding M, Hou LJ, Cui YT, Li CJ, Yu DM. Long noncoding RNA TUG1 alleviates extracellular matrix accumulation via mediating microRNA-377 targeting of PPAR γ in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;484(3):598-604.
35. Zhang Y, Song C, Liu J, Bi Y, Li H. Inhibition of miR-25 aggravates diabetic peripheral neuropathy. *Neuroreport.* 2018;29(11):945-53.
36. Tung CW, Ho C, Hsu YC, Huang SC, Shih YH, Lin CL. MicroRNA-29a attenuates diabetic glomerular injury through modulating cannabinoid receptor 1 signaling. *Molecules.* 2019;24(2):264.
37. Schellinger IN, Wagenhäuser M, Chodisetti G, Mattern K, Dannert A, Petzold A, et al. MicroRNA miR-29b regulates diabetic aortic remodeling and stiffening. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;24:188-99.
38. Guo J, Li J, Zhao J, Yang S, Wang L, Cheng G, et al. MiRNA-29c regulates the expression of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy by targeting tristetraprolin. *Sci Rep.* 2017;7(1):2314.
39. Gong J, Yang Y, Wang J, Li Y, Guo X, Huang Q, et al. Expression of miR-93-5p as a potential predictor of the severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomed Res Int.* 2021;1:6634417.
40. Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman M, et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:252-65.
41. Sun F, Yu PF, Wang D, Teng J. MicroRNA-488 regulates diabetic nephropathy via TGF- β 1 pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(10):4333-40.
42. Cao YX, Wang ZQ, Kang JX, Liu K, Zhao CF, Guo YX, et al. miR-424 protects PC-12 cells from OGD-induced injury by negatively regulating MKP-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(5):1426-36.
43. Castro NE, Kato M, Park JT, Natarajan R. Transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) enhances expression of profibrotic genes through a novel signaling cascade and microRNAs in renal mesangial cells. *J Biol Chem.* 2014;289(42):29001-13.
44. Rovira-Llopis S, Escribano-Lopez I, Diaz-Morales N, Iannantuoni F, Lopez-Domenech S, Andújar I, et al. Downregulation of miR-31 in diabetic nephropathy and its relationship with inflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(3):1005-14.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Papel fundamental de la inflamación sistémica de bajo grado en el desarrollo de la diabetes tipo 2

The key role of low-grade systemic inflammation in the development of type 2 diabetes

Saúl E. Cifuentes-Mendiola^{1,2}, Cristina Velasquillo³ y Ana L. García-Hernández^{1*}

¹Sección de Osteoinmunología e Inmunidad Oral, Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); ²Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM, Ciudad de México; ³Laboratorio de Biotecnología, Instituto Nacional de Rehabilitación LIGI, Ciudad de México, México

RESUMEN

La diabetes tipo 2 (DT2) es un grave problema de salud mundial con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Se ha reconocido que la inflamación sistémica de bajo grado es un factor clave de la fisiopatología de DT2. Esta revisión se enfoca en las investigaciones recientes que evidencian las características de la inflamación sistémica de bajo grado y su participación en el desarrollo y cronicidad de la DT2, así como la identificación de tratamientos inmunomoduladores para esta enfermedad. La inflamación sistémica de bajo grado en la DT2 se caracteriza por a) infiltración de neutrófilos y macrófagos; b) aumento de la producción de mediadores proinflamatorios; c) aumento de Th1, Th17 y disminución de la respuesta T reguladora, y d) la participación de los linfocitos B que activan directamente a linfocitos T y la producción de autoanticuerpos. La importancia de la inflamación sistémica de bajo grado en el desarrollo y cronicidad de la DT2 ha sido corroborada por el uso de inmunomoduladores o inhibidores de citocinas como tratamiento para la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la destrucción de las células β pancreáticas.

Palabras clave: Inflamación crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Terapia inmunosupresora. Resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) has become a major worldwide public health problem with high rates of morbidity and mortality. Low-grade systemic inflammation has been recognized as a key factor of the physiopathology of T2D. This review focuses on recent research showing the characteristics of low-grade systemic inflammation and its role in the development and the progression of T2D, also identify immunomodulatory treatments for this disease. Low-grade systemic inflammation in T2D is characterized by i) inflammatory macrophages/neutrophils infiltration ii) increased production of proinflammatory mediators, iii) increased Th1, Th17 and decreased of T regulatory response, iv) formation of non-pathogenic autoantibodies from B lymphocytes. The importance of low-grade systemic inflammation in the development and chronicity of T2D has been corroborate using immunomodulators or cytokines inhibitors as a treatment for insulin resistance, hyperglycemia and β pancreatic cells destruction.

Keywords: Chronic inflammation. Type 2 diabetes. Immunosuppression therapy. Insulin resistance.

Correspondencia:

*Ana L. García-Hernández
E-mail: ana.garcia@unam.mx

Fecha de recepción: 02-02-2022
Fecha de aceptación: 29-03-2022
DOI: 10.24875/ALAD.22000004

Disponible en internet: 07-09-2022
Rev ALAD. 2022;12:26-36

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DT2) es una enfermedad metabólica multifactorial caracterizada por hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y por la disminución en la secreción de insulina¹. La DT2 conduce al desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares².

El consumo de dietas hipercalóricas, el envejecimiento y la inactividad física provocan el aumento de mediadores inflamatorios y la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo, que contribuyen al daño progresivo de las células β pancreáticas, el desarrollo de resistencia a la insulina y la secreción deteriorada de insulina, lo que deriva en hiperglucemia crónica¹.

La inflamación crónica sistémica de bajo grado genera un nivel bajo y constante de mediadores proinflamatorios e incrementa el estrés oxidativo, la dislipidemia y la esteatosis en músculo, hígado y páncreas, generando un círculo vicioso inflamatorio que se mantiene durante el curso de la DT2¹.

El uso de fármacos inmunomoduladores en pacientes con DT2, como los bloqueadores de citocinas proinflamatorias³, o los salicilatos⁴, han mostrado reducir la resistencia a la insulina, la hiperglucemia, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), e incrementar mediadores antiinflamatorios. Lo que indica que la inflamación es clave en el desarrollo y cronicidad de la DT2.

Esta revisión tiene como objetivo discutir los principales hallazgos que evidencian las características de la inflamación sistémica de bajo grado y su participación en el desarrollo y cronicidad de la DT2, así como en los principales tratamientos inmunomoduladores que se han estudiado para esta enfermedad.

MÉTODOS

Se consideraron los artículos incluidos en las bases de datos de información científica PubMed, Google académico, Science direct y Elsevier. Como criterio de selección utilizamos diferentes combinaciones con las siguientes palabras clave: *type two diabetes mellitus, inflammation, innate immunity, adaptative immunity, immunotherapy, insulin resistance, pathophysiology, obesity, lymphocyte*. Se dio preferencia a los artículos publicados en los últimos cinco años, pero se tomaron en cuenta trabajos publicados con anterioridad considerando las contribuciones de las publicaciones.

PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN EL DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La DT2 se asocia al desarrollo de complicaciones macrovasculares y microvasculares como enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal, neuropatía, retinopatía y osteopatía diabética, que reducen la calidad y la esperanza de vida de manera importante².

El desarrollo de dichas complicaciones se asocia principalmente a la hiperglucemia, que ocasiona el incremento de estrés oxidativo, acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGE), dislipidemia, inflamación crónica de bajo grado y disfunción inmunitaria^{1,2}.

La hiperglucemia se desarrolla por la resistencia a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, que a su vez se desarrolla por el exceso en el consumo de calorías en la dieta, el sedentarismo y

factores genéticos que conducen al incremento de ácidos grasos libres, disfunción mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, incremento de aminoácidos plasmáticos y por el desarrollo de inflamación de bajo grado⁵. La resistencia a la insulina provoca un aumento en la demanda de insulina que deriva en la disfunción y apoptosis de las células β del páncreas y finalmente en la hiperglucemia crónica. Además, se desarrollan alteraciones en el metabolismo de proteínas, lípidos y carbohidratos, y el incremento de la gluconeogénesis hepática, lo que favorece el incremento en los niveles de glucosa⁵.

Inflamación en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

La activación del sistema inmunitario y la desregulación en la red de citocinas se han propuesto como un vínculo entre la obesidad y el desarrollo de DT2, debido a que provocan la disminución de la sensibilidad a la insulina, exacerban los mecanismos glucotóxicos y lipotóxicos asociados a la resistencia a la insulina, y favorecen la apoptosis de las células β del páncreas⁶.

El estado inflamatorio crónico en la DT2 se asocia principalmente a la hipertrofia del tejido adiposo, que provoca hipoxia y necrosis en los adipocitos, la producción de la proteína quimioatrayente de macrófagos 1 (MCP-1) y la consecuente migración de monocitos⁶; además, la hipoxia induce la activación del factor inducible por hipoxia alfa (HIF- α), que estimula la polarización de macrófagos hacia un perfil proinflamatorio, activa al factor nuclear kappa B (NF- κ B), e incrementa la producción de citocinas como el factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en adipocitos y macrófagos residentes del tejido adiposo⁷.

El tejido adiposo en la obesidad produce el factor derivado de células estromales 1 (SDF-1) y MCP-1, que induce la migración de linfocitos Th1 productores de interferón gamma (IFN- γ), lo que propicia el incremento de macrófagos en el tejido adiposo en ratones y humanos⁸.

En explantes de tejido adiposo visceral se ha observado la presencia de linfocitos Th17 productores de IL-1 β , IL-6 e IL-17⁹, y una disminución de linfocitos T reguladores (Treg)⁶. En pacientes con DT2 se ha observado un incremento de las poblaciones de linfocitos Th1 y Th17 efectoras con una disminución de Treg en circulación¹⁰.

En la figura 1 se ilustran los mecanismos que conducen al reclutamiento de las células inmunitarias y el desarrollo de la inflamación en el tejido adiposo y en consecuencia la inflamación en la DT2.

Inflamación y resistencia a la insulina

El incremento de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en la DT2 inhibe la autofosforilación del receptor de insulina; induce la fosforilación en residuos de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y disminuye la activación de AKT, provocando que no se active la cascada de señalización de la insulina, disminuye la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT-4), la síntesis proteica e incrementa la apoptosis en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo¹¹. Los efectos de dichas citocinas sobre la señalización de insulina están mediados por la activación de NF- κ B, JNK y del supresor de la señalización de citocinas (SOCS) 1/3, que incrementa la fosforilación en serina e induce la ubiquitinación y posterior degradación del IRS-1, además de promover la s-nitrosilación de Akt por la liberación de óxido nítrico¹².

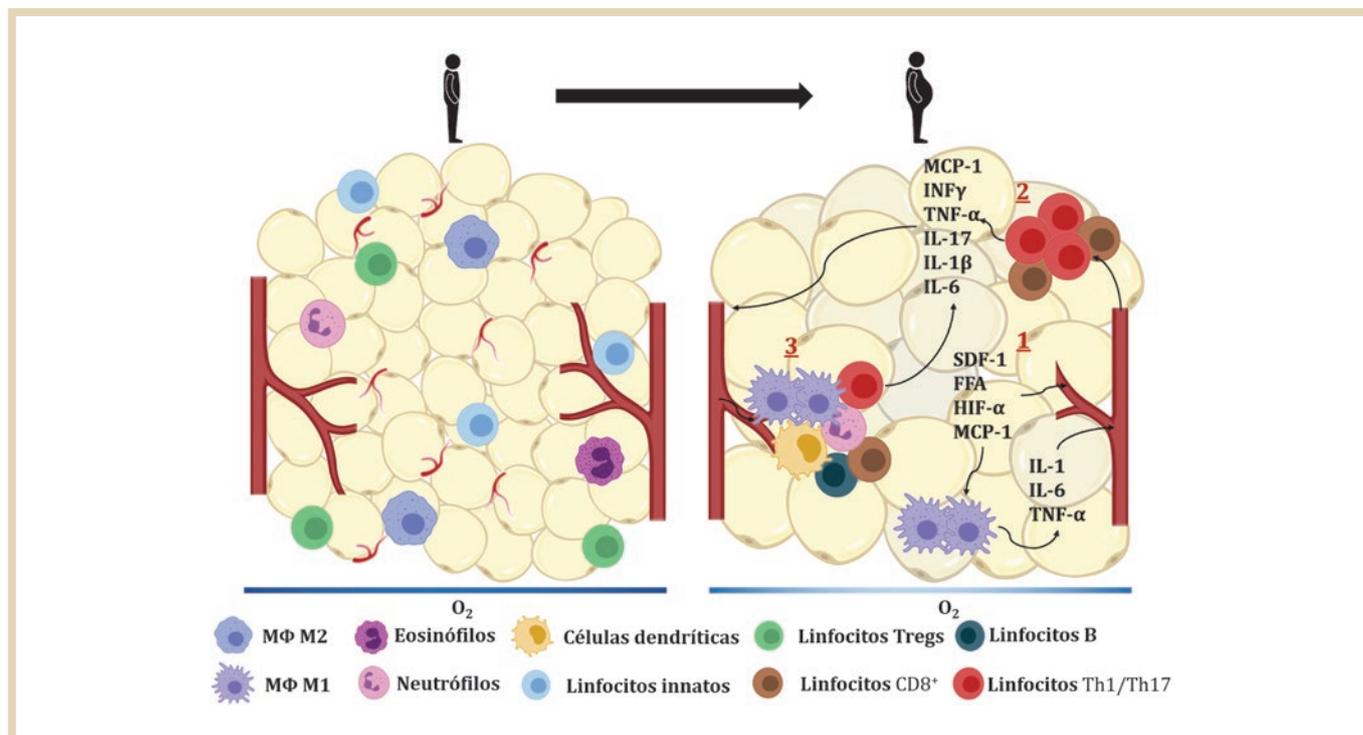


FIGURA 1. Fases de la inflamación en el tejido adiposo durante el curso de la obesidad y la diabetes tipo 2 (DT2). **1:** ambiente hipóxico en el TA, necrosis y liberación de ácidos grasos, producción del factor inducible por hipoxia alfa (HIF- α), polarización de macrófagos proinflamatorio M1 ($M\Phi$ M1) que secretan el factor derivado de células estromales 1 (SDF-1), la proteína quimioatrayente de macrófagos 1 (MCP-1), interleucina (IL) 1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) a circulación. **2:** atracción de linfocitos proinflamatorios Th1, Th17 y CD8 $^+$ productores de interferón gamma, ($IFN-\gamma$), TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17, que actúan como quimioatrayentes de otras poblaciones celulares. **3:** quimioatracción de más $M\Phi$ M1, linfocitos T y B proinflamatorios, neutrófilos y células dendríticas. El TA se convierte en una fuente constante de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

El incremento de TNF- α , IL-1 β e IL-6, y el exceso de nutrientes en la dieta favorecen una mayor producción de adipocinas inflamatorias¹², como la lipocalina 2 y la resistina que inducen resistencia a la insulina, incrementan la producción de TNF- α e IL-6, y disminuyen la síntesis de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina, la leptina, la apelina y el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21). Provocando la desregulación del apetito, la sensibilidad a la insulina y la entrada de glucosa a las células, que conduce a la hiperglicemia crónica¹¹.

En la figura 2 se ilustra el mecanismo por el cual las citocinas inflamatorias conducen a la resistencia a la insulina y a la consecuente disminución en la entrada de glucosa a las células dependientes de GLUT-4.

Inflamación y deficiencia de insulina

El sistema inmunitario puede regular la función endocrina de los islotes pancreáticos. En páncreas de ratón, las células mesenquimales producen IL-33, que a su vez estimula la secreción de IL-13 por parte de los linfocitos innatos, induciendo la síntesis de ácido retinoico en macrófagos y células dendríticas, lo que a su vez incrementa la producción de insulina¹³. Cabe destacar que los macrófagos residentes del páncreas endocrino expresan marcadores de macrófagos proinflamatorios M1 y una producción continua de IL-1 β y TNF- α , que en estados de homeostasis parecen regular la producción de insulina¹⁴.

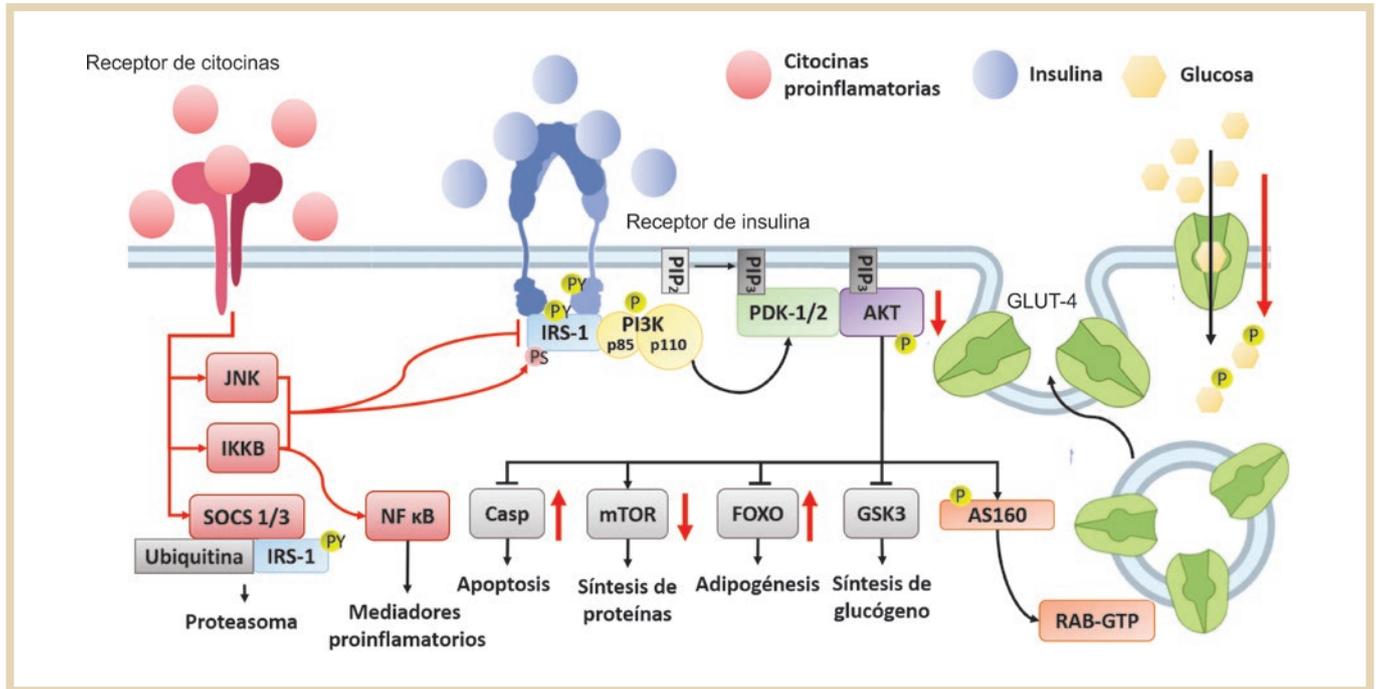


FIGURA 2. Efectos de las citocinas proinflamatorias en la señalización de la insulina. La activación del receptor de insulina conduce a la fosforilación en residuos de tirosina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1), para la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en la membrana plasmática y la activación de la proteína cinasa B (AKT). Las flechas rojas indican los efectos de las citocinas proinflamatorias en la activación de la cinasa de serina en la subunidad β del inhibidor del factor nuclear kappa-B (IKKβ) y la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) que fosforilan al IRS-1 en residuos de serina inhibiendo su señalización; al mismo tiempo activan la vía de NF-κB, favoreciendo la síntesis de citocinas. La activación del supresor de la señalización de citocinas (SOCS) promueve la degradación del IRS.

Sin embargo, en el curso de la DT2 hay un incremento patológico en el número de macrófagos M1 en los islotes pancreáticos, lo que conduce a inflamación, disminución en la secreción de insulina y apoptosis de las células β¹⁵. Este infiltrado de macrófagos se debe a que en el páncreas hay un incremento en la concentración de IL-6, IL-8, quimiocina KC, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1), TNF-α y MCP-1¹⁵.

De hecho, en ratones con DT2 que generaron anticuerpos contra IL-1β por inmunización, tuvieron reducción en la apoptosis, mayor proliferación de las células β y secreción de insulina, los macrófagos M1 infiltrados en el páncreas incrementan la secreción de IL-1β y activan el inflamosoma NLRP3¹⁶.

PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA DIABETES TIPO 2

La patogenia de la DT2 se encuentra estrechamente vinculada a factores inmunitarios innatos y adaptativos que son reconocidos como componentes etiológicos importantes en curso de la DT2. En la tabla 1 se resumen los cambios observados en investigaciones clínicas en las poblaciones celulares inmunológicas en la DT2.

Macrófagos/monocitos

La hiperglucemia induce la polarización de macrófagos hacia un fenotipo proinflamatorio M1, e induce

TABLA 1. Cambios en las poblaciones celulares del sistema inmunitario de estudios clínicos en la obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DT2)

Población celular	Diagnóstico	Órgano	Resultado	Referencia
Monocitos	DT2	Sangre	ns (CD14 ⁺)	17
		Sangre	↑(CD160 ⁺)	18
Macrófagos	DT2	TA subcutáneo	ns (MAC3 ⁺)	10
		Páncreas	↑(CD68 ⁺)	19
	Nefropatía diabética	Riñón	↑M1 (CD68 ⁺ /iNOS ⁺) ↑M2 (CD68 ⁺ /MR ⁺)	20
Neutrófilos	DT2	Sangre	↑NETosis (histona citrulinada y ADN libre)	21
Linfocitos T	Síndrome metabólico	TA visceral	↑Th17/↑IL-17 ↓Treg (CD4 ⁺ /FoxP3 ⁺)	9
		DT2	TA subcutáneo	↑(CD4 ⁺)/↑IFN-γ
	Páncreas	ns (CD3 ⁺) ↑(CD69 ⁺)	22	
	Sangre	↓Th17 Correlación positiva Th17/HbA1c ↓Treg (CD4 ⁺ /CD25 ^{hi} /CD3 ⁺)	23	
	Circulación	↑CD4 memoria (CD4 ⁺ /CD45RO ⁺) ↓CD4 vírgenes (CD4 ⁺ /CD45RA ⁺)	10	
	Cultivo de linfocitos de sangre	↑IL-2, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-17, IL21 y TNF-α	24	
	Sangre	ns: CD4 ⁺ , CD8 ⁺ y Treg Después de una carga de glucosa: ↑CD4 ⁺ y ↓CD8 ⁺	25	
Linfocitos B	DT2	Páncreas	↑(CD20 ⁺)	22
		Plasma	Autoanticuerpos dirigidos a colágena I y II glicada u oxidada	26
	DT2 Obesidad	Sangre	↑B totales (CD19 ⁺) ↑Plasmablastos (CD19 ^{lo} /CD27 ^{hi}) ↓Memoria (CD19 ⁺ /CD27 ⁺) ↑IL-6 y TNF-α ↑IgG e IgM	27
	DT2	Plasma	Autoanticuerpos (H2A, CML y pentosidina)	28
		Plasma	Autoanticuerpos (GADA y ZnT8A) en 6.4% de la población	29

↑: incremento; ↓: disminución; ns: no significativo; DT2: diabetes mellitus tipo 2; CD: cúmulo de diferenciación; M1: macrófagos proinflamatorios; M2: macrófagos antiinflamatorios; TA: tejido adiposo; Treg: linfocitos T reguladores; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; IFN-γ: interferón gamma; HbA1c: hemoglobina glucosilada; Ig: inmunoglobulina; H2A: histona 2A; CML: carboximetil-lisina; GADA: descarboxilasa del ácido glutámico 65; ZnT8A: transportador de zinc 8.

la secreción de niveles elevados de TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 e IL-18³⁰. Este cambio en el fenotipo y la producción de citocinas se mantiene durante todo el curso de la DT2, y se considera que los macrófagos son una fuente principal de citocinas proinflamatorias desde

el tejido adiposo³⁰, aunque también pueden hacerlo desde otros órganos como el riñón²⁰.

Aunque no se ha visto un incremento de monocitos en la DT2¹⁷, se sabe que hay un incremento de una

subpoblación de monocitos que expresan el cúmulo de diferenciación (CD) 163 en sangre, que se correlacionan negativamente con la resistencia a la insulina¹⁸.

Neutrófilos y eosinófilos

En pacientes con DT2 se ha reportado un incremento de marcadores de NETosis como histona citrulinada y ADN libre en circulación²¹; el tratamiento con insulina en pacientes los disminuye¹⁷.

En ratones obesos se ha encontrado un incremento de eosinófilos y una menor resistencia a la insulina por medio de la secreción de IL-4; por el contrario, en pacientes con DT2 existe una disminución de eosinófilos en el tejido adiposo³¹.

Células dendríticas

En pacientes con DT2 hay un aumento de células dendríticas plasmacitoides en el tejido adiposo epicárdico y subcutáneo, que podría favorecer la respuesta inflamatoria en el tejido adiposo mediante la activación de los linfocitos T³²; sin embargo, se ha observado en sangre periférica una disminución en el porcentaje de células dendríticas totales, lo que se asocia al incremento de infecciones oportunistas y al inmunocompromiso en las personas con DT2³³.

Células asesinas naturales

Existe controversia con respecto a si las células *natural killer* (NK) se incrementan o no en la DT2^{34,35}; sin embargo, los estudios coinciden en que hay una disminución de la funcionalidad citotóxica de las células NK al presentar una disminución en la desgranulación en la DT2³⁴. Además, se ha observado

una disminución de las células NKG2D⁺³⁵, que participan en la eliminación de células hiperproliferativas, células transformadas o células infectadas por patógenos³⁴, lo que podría estar relacionado con el incremento en la incidencia de cáncer e infecciones en las personas con DT2.

Además, las personas diabéticas tienen un incremento de células NK productoras de IFN- γ ; la inhibición y la ablación genética de las células NK disminuye la resistencia a la insulina y la polarización de macrófagos hacia un perfil M1³⁶.

Linfocitos T CD4

La DT2 provoca un incremento en el porcentaje de linfocitos Th1 y Th17 y una disminución de las poblaciones Th2 y Treg en sangre periférica, médula ósea y tejido adiposo, lo que se correlaciona con el incremento en la concentración de INF- γ , TNF- α , IL-17 e IL-6 a nivel sistémico, el incremento de la resistencia a la insulina y la hiperglucemia^{10,17,23,37,38}.

Se ha sugerido que las citocinas Th17 son de importancia para clasificar a las personas con DT2 y mediante análisis multivariantes se observó que los linfocitos B apoyan la diferenciación de linfocitos cooperadores hacia un fenotipo Th17, y que las citocinas Th17 y Th1 incrementan el porcentaje de HbA1c²⁴.

Linfocitos T CD8

Los linfocitos CD8⁺ participan en el inicio y propagación de la inflamación del tejido adiposo al promover el reclutamiento y activación de los macrófagos³⁹ y su depleción disminuye la resistencia a la insulina en ratones obesos³⁹. Sin embargo, el incremento en los niveles de glucosa en pacientes

diabéticos sometidos a una prueba oral de tolerancia a la glucosa disminuyó las poblaciones de células T CD8⁺, posiblemente relacionado con la disminución de ácidos grasos libres²⁵. En ratones con DT2 que generaron anticuerpos contra IL-1 β por inmunización, tuvieron reducción en la apoptosis y mayor proliferación de las células β y secreción de insulina.

Linfocitos B

Los pacientes diabéticos con obesidad tienen un incremento en el porcentaje de linfocitos B circulantes²⁷, y se ha demostrado que los linfocitos B son reguladores críticos de la inflamación en la DT2 por su capacidad de promover la secreción de IL-17, INF- γ , IL-33 e IL-6 en los linfocitos T y suprimir los mecanismos antiinflamatorios al disminuir los linfocitos Treg y la producción de IL-10 en ratones obesos; mientras que en ratones carentes de linfocitos B se observan efectos contrarios²⁶.

Además, la transferencia de anticuerpos de ratones obesos a ratones sanos provoca resistencia a la insulina. En pacientes con DT2 se han identificado IgG patogénicas dirigidas a proteínas asociadas a la producción de insulina como la histona H2A glicada²⁸; la descarboxilasa del ácido glutámico 65, el antígeno 2 de insulinoma y el transportador de zinc 8 de los islotes pancreáticos²⁹.

TRATAMIENTOS PARA LA DIABETES TIPO 2 DIRIGIDOS A LA INFLAMACIÓN

Debido a que la DT2 se caracteriza por inflamación crónica de bajo grado, se han probado diferentes estrategias de tratamiento dirigidas a disminuir la inflamación sistémica para mejorar la salud metabólica de las personas diabéticas.

Bloqueadores de IL-1 β

La administración de anakinra (un antagonista recombinante del receptor de IL-1 humano) por vía subcutánea durante seis meses a pacientes con DT2 y artritis reumatoide, disminuye el porcentaje de HbA1c y los niveles de glucosa en comparación con bloqueadores de TNF³. La administración de 10 μ g por doce semanas en pacientes con DT2 y obesidad incrementa los niveles plasmáticos del receptor antagonista de la IL-1 β (IL-1RA), esto se asocia con la disminución de glucosa en ayunas y el incremento de insulina plasmática⁴⁰. El uso de anticuerpos específicos para IL-1 β como gevokizumab, canakinumab y LY2189102 reduce la inflamación sistémica, disminuye la hiperglucemia y mejora la producción de insulina en pacientes con DT2⁴¹.

Bloqueadores del TNF- α

El enfoque terapéutico dirigido hacia el TNF- α se ha estudiado pobremente en enfermedades metabólicas. El tratamiento con infliximab, un bloqueador del TNF- α , incrementó la captación de glucosa y la activación de la señalización de la insulina en adipocitos de ratón estimulados con insulina en presencia de TNF- α ⁴². Además, en un caso clínico se reportó que el uso de etanercept disminuyó la hiperglucemia y normalizó los niveles de Hb1Ac en un paciente con artritis psoriásica y DT2 no controlada⁴³. Es necesario realizar estudios para comprobar la eficacia de este tipo de terapias sobre la salud metabólica de pacientes con DT2.

Proteína de fusión CTLA4-Ig

Parte del desarrollo de la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina y la DT2 se ha relacionado

con el incremento de linfocitos proinflamatorios Th1 y Th17 secretores de IFN- γ , TNF- α e IL-17 y favorece en las células mieloides la polarización hacia un perfil proinflamatorio.

La proteína de fusión CTLA4-Ig (abatacept) bloquea la interacción CD28/B7-1 impidiendo la coestimulación, su proliferación y la secreción de citocinas y conduce a un estado de anergia³⁷.

La administración de CTLA4-Ig durante seis semanas en ratones con DT2 disminuyó la concentración de glucosa, la resistencia a la insulina, la inflamación sistémica y la inflamación en la médula ósea mejorando la salud ósea³⁸; además, en ratones con DT2 espontánea, la CTLA4-Ig redujo la resistencia a la insulina, los niveles de glucemia y mejoró el metabolismo de la glucosa mediante la disminución de la inflamación en el tejido adiposo⁴⁴.

Salicilatos

Los salicilatos se han reconocido como benéficos en el tratamiento de la DT2⁴⁵. En ratas OLEFT con DT2, el tratamiento con salsalato impidió el desarrollo de diabetes, al incrementar los niveles de insulina plasmática, mejorar la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina inhibiendo la vía Notch¹⁴⁶; de manera similar, en ratas diabéticas Zucker, el salsalato inhibió el desarrollo de DT2 en todos los casos y mejoró la sensibilidad y producción de insulina⁴⁵. En pacientes con prediabetes, el tratamiento con salsalato por 30 meses redujo considerablemente la concentración de glucosa en ayunas, la HbA_{1c}, el recuento de leucocitos y el incremento la adiponectina⁴. Estos hallazgos confirman que disminuir la inflamación sistémica de bajo grado puede ser cotratamiento clave para la DT2.

Tratamientos hipoglucemiantes con efectos antiinflamatorios

La metformina, uno de los fármacos antidiabéticos más utilizados, posee efectos antiinflamatorios, al disminuir la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias en pacientes con DT2. En un metaanálisis se reportó que la metformina reduce significativamente la concentración plasmática de proteína C reactiva en adultos de mediana edad y senescentes con inflamación crónica de bajo grado⁴⁷; además, en pacientes con DT2 la metformina disminuyó los niveles de IL-6 y MCP-1 en orina e incrementó la concentración de IL-10 en sangre⁴⁸.

Las incretinas, como el péptido parecido al glucagón 1, reducen los niveles de glucosa mediante la estimulación de la liberación de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón y la disminución de la expresión de IL-1- β , IL-6, IL-8 y TNF- α en tejido adiposo⁴⁹, y en combinación con la metformina las incretinas disminuyen la activación de NF- κ B y la expresión de TLR 2 y 4⁵⁰.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Los hallazgos reportados hasta el momento indican que el desarrollo de la DT2 está mediado por la inflamación crónica, principalmente en tejido adiposo y páncreas. La polarización de macrófagos y linfocitos T hacia un perfil proinflamatorio y el incremento de TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-17 a nivel sistémico, conducen a la alteración en la señalización de la insulina, la destrucción de las células β pancreáticas y al consecuente desarrollo de hiperglucemia crónica.

La inmunomodulación en la diabetes es un área de investigación emergente en la medicina traslacional. Los resultados hasta el momento indican que el

uso de inmunomoduladores dirigidos al sistema inmunitario adaptativo como el abatacept son prometedores para disminuir la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, es necesario estudiar su eficacia y seguridad en pacientes con DT2. Los salicilatos han mostrado ser eficaces para disminuir las alteraciones metabólicas mediante la supresión de la inflamación sistémica de bajo grado, y podrían representar una estrategia terapéutica accesible y de bajo costo. Los bloqueadores de citocinas mejoran la salud metabólica, aunque se debe considerar el riesgo de inmunosupresión.

Aunque el uso de inmunomoduladores y/o inmunosupresores debe estudiarse en profundidad debido a la frecuencia en el riesgo de infecciones en los pacientes con DT2, la combinación de fármacos hipoglucemiantes como la metformina con inmunomoduladores o bloqueadores de citocinas, podrían representar estrategias de tratamiento para conseguir con éxito la recuperación de la salud metabólica en la DT2.

FINANCIAMIENTO

PAPIIT IN223619; IN213122 UNAM DGAPA, FICD-TEM-2021-075, beca de doctorado CONACYT CVU 697428.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores informan que no existe conflicto de intereses relacionados con este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(12):734-46.

2. Ceriello A, deValk HW, Guerci B, Haak T, Owens D, Canobbio M, et al. The burden of type 2 diabetes in Europe: Current and future aspects of insulin treatment from patient and healthcare spending perspectives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;161:108053.
3. Ruscitti P, Masedu F, Alvaro S, Airò P, Battafarano N, Cantarini L, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002901.
4. Salastekar N, Desai T, Hauser T, Schaefer EJ, Fowler K, Joseph S, et al. Salsalate improves glycaemia in overweight persons with diabetes risk factors of stable statin-treated cardiovascular disease: A 30-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(10):1458-62.
5. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. 2021;125:154892.
6. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-91.
7. Engin A. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on preadipocytes and macrophages: Hypoxia hypothesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:305-26.
8. Kintscher U, Hartge M, Hess K, Foryst-Ludwig A, Clemenz M, Wabitsch M, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-10.
9. Pandolfi JB, Ferraro AA, Sananez I, Gancedo MC, Baz P, Billordo LA, et al. ATP-Induced inflammation drives tissue-resident Th17 cells in metabolically unhealthy obesity. *J Immunol*. 2016;196(8):3287-96.
10. Olson NC, Doyle MF, de Boer IH, Huber SA, Jenny NS, Kronmal RA, et al. Associations of circulating lymphocyte subpopulations with type 2 diabetes: Cross-sectional results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *PLoS One*. 2015;10(10):e0139962.
11. Kojta I, Chacirńska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
12. Yarıbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8152-61.
13. Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, Wueest S, Thienel C, Borsigova M, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity*. 2017;47(5):928-942.e7.
14. Dalmas E. Innate immune priming of insulin secretion. *Curr Opin Immunol*. 2019;56:44-9.
15. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):81-90.
16. Zhang Y, Yu X-L, Zha J, Mao L-Z, Chai J-Q, Liu R-T. Therapeutic vaccine against IL-1 β improved glucose control in a mouse model of type 2 diabetes. *Life Sci*. 2018;192:68-74.
17. Nekoua MP, Fachinan R, Atchamou AK, Nouatin O, Amoussou-Guenou D, Amoussou-Guenou MK, et al. Modulation of immune cells and Th1/Th2 cytokines in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Afr Health Sci*. 2016;16(3):712-24.
18. Kawarabayashi R, Motoyama K, Nakamura M, Yamazaki Y, Morioka T, Mori K, et al. The association between monocyte surface CD163 and insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:6549242.
19. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(8):1686-8.
20. Zhang X, Yang Y, Zhao Y. Macrophage phenotype and its relationship with renal function in human diabetic nephropathy. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221991.

21. Bryk AH, Prior SM, Plens K, Konieczynska M, Hohendorff J, Malecki MT, et al. Predictors of neutrophil extracellular traps markers in type 2 diabetes mellitus: associations with a prothrombotic state and hypofibrinolysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):49.
22. Butcher MJ, Hallinger D, García E, Machida Y, Chakrabarti S, Nadler J, et al. Association of proinflammatory cytokines and islet resident leucocytes with islet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(3):491-501.
23. Cortez-Espinosa N, Cortés-García JD, Martínez-Leija E, Rodríguez-Rivera JG, Barajas-López C, González-Amaro R, et al. CD39 expression on Treg and Th17 cells is associated with metabolic factors in patients with type 2 diabetes. *Hum Immunol*. 2015;76(9):622-30.
24. Ip B, Cilfone NA, Belkina AC, DeFuria J, Jagannathan-Bogdan M, Zhu M, et al. Th17 cytokines differentiate obesity from obesity-associated type 2 diabetes and promote TNF α production. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(1):102-12.
25. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Takano Y, Sunagoya K, Hayasaka K, et al. Impact of glucose loading on variations in CD4(+) and CD8(+) T cells in Japanese participants with or without type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:81.
26. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, Snyder-Cappione J, Carr JD, Nersesova YR, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(13):5133-8.
27. Zhai X, Qian G, Wang Y, Chen X, Lu J, Zhang Y, et al. Elevated B cell activation is associated with type 2 diabetes development in obese subjects. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;38(3):1257-66.
28. Ashraf JM, Abdullah SMS, Ahmad S, Fatma S, Baig MH, Iqbal J, et al. Prevalence of autoantibodies against 3-DG-glycated H2A protein in type 2 diabetes. *Biochemistry (Mosc)*. 2017;82(5):579-86.
29. Pilla SJ, Balasubramanyam A, Knowler WC, Lazo M, Nathan DM, Pi-Sunyer X, et al. Islet autoantibody positivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Autoimmunity*. 2018;51(8):408-16.
30. Rendra E, Riabov V, Mossel DM, Sevastyanova T, Harmsen MC, Kzhyskowska J. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*. 2019;224(2):242-53.
31. Wu D, Molofsky AB, Liang H-E, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-7.
32. Mráz M, Cinkajzlová A, Kloučková J, Lacinová Z, Kratochvílová H, Lipš M, et al. Dendritic cells in subcutaneous and epicardial adipose tissue of subjects with type 2 diabetes, obesity, and coronary artery disease. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:5481725.
33. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol*. 2018;104(3):525-34.
34. Viel S, Besson L, Charrier E, Marçais A, Disse E, Bienvenu J, et al. Alteration of natural killer cell phenotype and function in obese individuals. *Clin Immunol*. 2017;177:12-7.
35. Guo H, Xu B, Gao L, Sun X, Qu X, Li X, et al. High frequency of activated natural killer and natural killer T-cells in patients with new onset of type 2 diabetes mellitus. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(5):556-62.
36. Lee B-C, Kim M-S, Pae M, Yamamoto Y, Eberlé D, Shimada T, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):685-98.
37. Santopaolo M, Sullivan N, Thomas AC, Alvino VV, Nicholson LB, Gu Y, et al. Activation of bone marrow adaptive immunity in type 2 diabetes: Rescue by co-stimulation modulator abatacept. *Front Immunol*. 2021;12:609406.
38. Cifuentes-Mendiola SE, Solis-Suarez DL, Martínez-Dávalos A, Godínez-Victoria M, García-Hernández AL. CD4(+) T-cell activation of bone marrow causes bone fragility and insulin resistance in type 2 diabetes. *Bone*. 2022;155:116292.
39. Wang L, Sun P, Wu Y, Wang L. Metabolic tissue-resident CD8(+) T cells: A key player in obesity-related diseases. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes*. 2021;22(3):e13133.
40. Dandona P, Ghanim H, Abuaysheh S, Green K, Dhindsa S, Makdissi A, et al. Exenatide increases IL-1RA concentration and induces Nrf2-Keap1-regulated antioxidant enzymes: Relevance to β -cell function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):1180-7.
41. Peiró C, Lorenzo Ó, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. IL-1 β inhibition in cardiovascular complications associated to diabetes mellitus. *Front Pharmacol*. 2017;8:363.
42. Méndez-García LA, Trejo-Millán F, Martínez-Reyes CP, Manjarrez-Reyna AN, Esquivel-Velázquez M, Melendez-Mier G, et al. Infliximab ameliorates tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance by attenuating PTP1B activation in 3T3L1 adipocytes in vitro. *Scand J Immunol*. 2018;88(5):e12716.
43. Pfeifer EC, Saxon DR, Janson RW. Etanercept-induced hypoglycemia in a patient with psoriatic arthritis and diabetes. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(3):2324709617727760.
44. Moraes-Vieira PM, Castoldi A, Aryal P, Wellenstein K, Peroni OD, Kahn BB. Antigen presentation and T-cell activation are critical for RBP4-induced insulin resistance. *Diabetes*. 2016;65(5):1317-27.
45. Han F, Li X, Yang J, Liu H, Zhang Y, Yang X, et al. Salsalate prevents β -cell dedifferentiation in OLETF rats with type 2 diabetes through Notch1 pathway. *Aging Dis*. 2019;10(4):719-30.
46. Zhang X, Cui X, Jin X, Han F, Wang J, Yang X, et al. Preventive role of salsalate in diabetes is associated with reducing intestinal inflammation through improvement of gut dysbiosis in ZDF rats. *Front Pharmacol*. 2020;11:300.
47. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2018;46:42-59.
48. Chen W, Liu X, Ye S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13:34.
49. Izaguirre M, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Valentí V, et al. GLP-1 limits adipocyte inflammation and its low circulating pre-operative concentrations predict worse type 2 diabetes remission after bariatric surgery in obese patients. *J Clin Med*. 2019;8(4).
50. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, et al. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med*. 2019;57(3):233-40.