



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

RELACIÓN DEL SISTEMA RETINOIDE CON LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2019

Autor: Ana Cristina Alemán Marín

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: M^a de la Cruz Pellín Mira / Javier Esteban Mozo

AGRADECIMIENTOS

Este es un Trabajo Final de Grado centrado en conocer un tema actual y muy poco conocido que relaciona el sistema retinoide con la obesidad y la diabetes.

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de mi tutores, M^a de la Cruz Pellín Mira y a Javier Esteban Mozo. Agradecer la inestimable ayuda y numerosos consejos que me han dado, sin los cuales hubiera sido muy difícil la realización de este trabajo. Ante cualquier dificultad que se me ha presentado, siempre han estado dispuestos a dedicarme su tiempo y sus conocimientos.



ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. ANTECEDENTES	9
GENERALIDADES DE LA VITAMINA A.....	9
Estructura de la vitamina A.....	9
Funciones de la vitamina A.....	10
Obtención de la vitamina A en la dieta	11
Mecanismo de acción	12
Señalización retinoide	13
Proteína de unión a retinol.....	15
Deficiencia de vitamina A	15
Toxicidad.....	16
Retinoides endógenos: Fenretinida	17
GENERALIDADES DE LA OBESIDAD.....	17
Concepto.....	17
Epidemiología	18
Comorbidad.....	19
Relación entre la obesidad y diabetes.....	19
GENERALIDADES DE LA DIABETES.....	20
Concepto.....	20
Clasificación	20
Epidemiología	21
3. OBJETIVOS.....	22
4. MATERIAL Y METODOS	23
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSIÓN	26
➤ Relación entre el sistema retinoide con la obesidad	26
➤ Relación sistema retinoide con la diabetes mellitus tipo 2.....	27
➤ Efectos de los retinoides en la diabetes y obesidad.....	29
7. CONCLUSIONES.....	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32

LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

ADH: Alcohol deshidrogenasa.

AMP: Adenosín monofosfato cíclico.

AR: Ácido retinóico.

ATRA: ácido retinoico todo *trans*.

CRABP-II: Proteína de unión al ácido retinóico II celular.

DMT1: Diabetes mellitus tipo 1.

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2.

DVA: Deficiencia de vitamina A.

EHGNA: Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

ER: Ésteres de retinilo.

FABP5: Proteína de unión al ácido graso 5.

FATP: Proteína de transporte de ácidos grasos.

GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4.

IMC: Índice de masa corporal.

LPL: Lipoproteína lipasa.

LRAT: Lecitin-retinol acetil transferasa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PLB: Fosfolipasa B.

PPARs: Receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

PTL: Lipasa de triglicéridos pancreáticos.

RALDH: Deshidrogenasas de retinal.

RAR: Receptor de ácido retinóico.

RARE: Elemento de respuesta de ácido retinóico.

RBP: Proteína de unión a retinol.

REH: Retinil éster hidrolasa.

RDH: Retinol deshidrogenasa.

RN: Receptor nuclear.

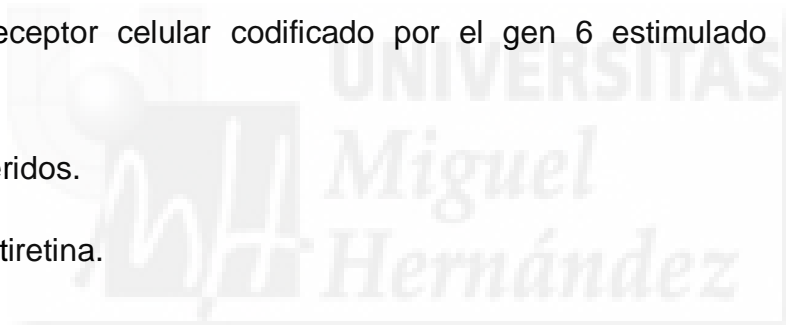
RXR: Receptor X de retinoides.

SDR: Deshidrogenasas de cadena corta.

STRA6: Receptor celular codificado por el gen 6 estimulado por el ácido retinóico.

TG: Triglicéridos.

TTR: Transtiretina.



ÍNDICE DE FIGURAS TABLAS

Figura 1. Estructura química de la vitamina A o retinol.....	10.
Figura 2. Estructura química del β -caroteno.....	11.
Figura 3. Esquema metabolismo del sistema retinoide.....	14.
Figura 4. Estructura química de Fenretinida.....	17.
Tabla 1. Clasificación del hipervitaminosis A	16.
Tabla 2. Clasificación del IMC.....	18.
Tabla 3. Estimación de la OMS a nivel mundial sobre la obesidad durante el año 2016.....	19.
Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	23.
Tabla 5. Diagrama de flujo.....	25.

1. RESUMEN

Introducción: Los retinoides son sustancias relacionadas estructuralmente con la vitamina A. El metabolismo de la vitamina A lleva a la formación del retinal y ácido retinoico, que son sus metabolitos biológicamente activos. La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa y constituye una de las principales causas de muerte ya que se trata de un factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y diabetes tipo 2.

El ácido retinoico modula procesos celulares y metabólicos que influyen en la adiposidad de los mamíferos. Recientemente se ha relacionado el sistema retinoide con alteraciones como la obesidad y la diabetes.

Objetivos: Revisar los estudios realizados sobre el sistema retinoide, obesidad y diabetes. Analizar la relación entre sistema retinoide, obesidad y diabetes. Examinar la utilidad de la fenretinida en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

Material y Método: Se ha realizado una búsqueda de tipo bibliográfica de estudios publicados en la base de datos PubMed empleando los filtros de “uso humano” y “publicados en los últimos 10 años”. Se ha empleado el gestor de referencias EndNote para la realización de las referencias en la bibliografía en tipo “Vancouver”.

Resultados: Se obtuvieron 247 artículos resultados de la búsqueda, de los cuales se incluyeron 52, 11 de ellos proporcionados por los tutores.

Conclusiones: La revisión de los estudios de los últimos 10 años establece una relación entre el sistema retinoide con mecanismos metabólicos básicos relacionados con la obesidad y la diabetes.

Palabras clave: “Vitamina A”, “Deficiencia de vitamina A”, “Ácido retinoico”, “Diabetes mellitus tipo 2”, “Obesidad” y “Fenretinida”.

ABSTRACT

Introduction: Retinoids are substances structurally related to vitamin A. The metabolism of vitamin A leads to the formation of retinal and retinoic acid, which are its biologically active metabolites. Obesity is defined as an abnormal or excessive accumulation of fat and constitutes one of the main causes of death since it is a risk factor for noncommunicable diseases such as cancer, cardiovascular diseases, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes.

Retinoic acid modulates cellular and metabolic processes that influence the adiposity of mammals. Recently, the retinoid system has been linked to alterations such as obesity and diabetes.

Objective: Review the studies conducted on the retinoid system, obesity and diabetes. To analyze the relationship between the retinoid system, obesity and diabetes. To examine the usefulness of fenretinide in the treatment of diabetes and obesity.

Material and Method: A bibliographic search of studies published in the PubMed database has been carried out using the "human use" and "published in the last 10 years" filters. The EndNote reference manager has been used to carry out the references in the "Vancouver" type bibliography.

Results: There were 247 articles obtained from the search, of which 52 were included, 11 of them provided by the tutors.

Conclusions: The review of the studies of the last 10 years establishes a relationship between the retinoid system with basic metabolic mechanisms related to obesity and diabetes.

Palabras clave: "Vitamin A", "Vitamin A Deficiency", "Retinoic acid", "Diabetes mellitus, type 2", "Obesity" y "Fenretinide".

2. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES DE LA VITAMINA A

– Estructura de la vitamina A

La vitamina A o retinol todo *trans* es un micronutriente liposoluble que junto con sus derivados naturales y análogos sintéticos constituye el grupo de los retinoides ⁽¹⁾. (Figura 1)

Los científicos tardaron alrededor de 130 años para caracterizarla. En 1912 Hopkins encontró los denominados “factores accesorios” presentes en leche que no correspondían a grasas, hidratos de carbono o proteínas, pero que se necesitaba para ayudar al crecimiento de las ratas en cantidades pequeñas. Este descubrimiento le otorgó a Hopkins el Premio Nobel en 1929 ⁽²⁾.

El “factor accesorio” que favorece el crecimiento fue denominado vitamina A en 1920, por Elmer McCollum y Marguerite Davis. Se trata de la forma más estable y abundante de la naturaleza, cuya estructura química fue descrita en 1932 por Paul Karrer ⁽²⁾.

Son retinoides naturales con elevada importancia fisiológica, siendo el ácido retinoico la forma metabólica más activa y que difieren entre ellos en el estado de oxidación de su grupo polar. Debido a su estructura química, la vitamina A es poco soluble en agua y fácilmente transportable a través de las bicapas lipídicas ⁽³⁾.

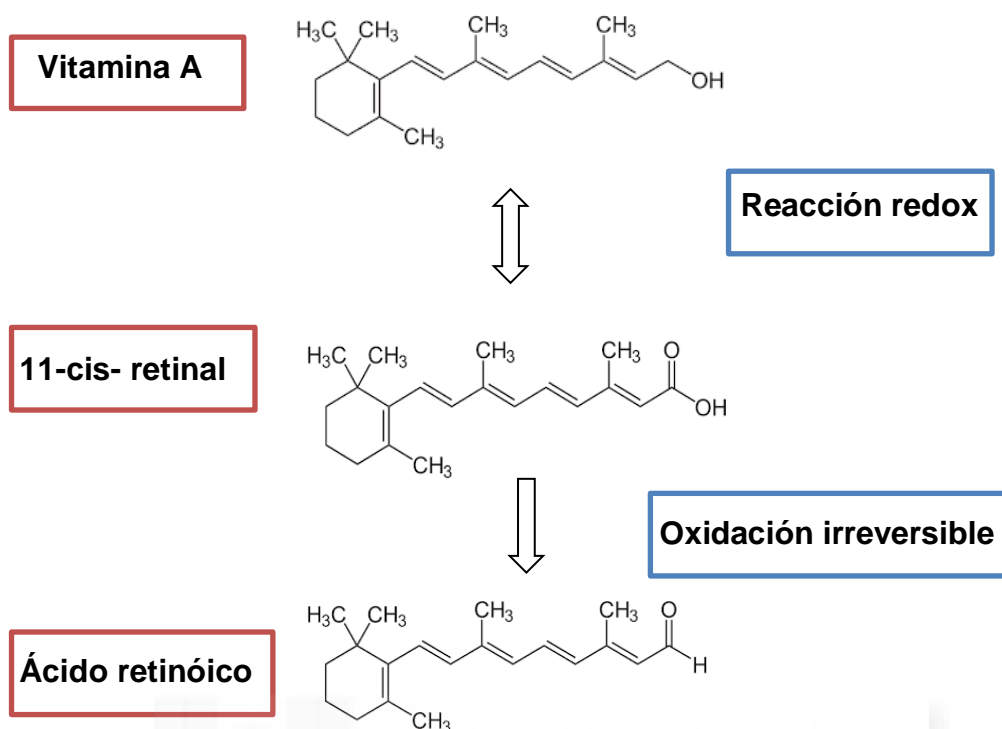


Figura 1. Estructura química de la vitamina A o retinol. Según la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), la vitamina A se corresponde con la nomenclatura 3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexenil)-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol y con una fórmula molecular $C_{20}H_{30}O$. A través de dos reacciones oxidativas sucesivas, la vitamina A o retinol se transforma en sus derivados biológicamente activos: retinaldehído ($CH_{20}H_{28}O$) y el ácido retinóico ($CH_{20}H_{28}O_2$). El alcohol de la vitamina A o retinol se transforma en un aldehído mediante el proceso de oxidación, originando uno de sus principales metabolitos activos esencial en la percepción visual, el 11-cis retinal. A continuación se oxida a ácido retinoico mediante la acción de la retinaldehído oxidasa ⁽⁴⁾.

– Funciones de la vitamina A

La vitamina A es la vitamina más multifuncional del cuerpo humano encontrándose involucrada en varios procesos fisiológicos y metabólicos esenciales desde la embriogénesis hasta la edad adulta ⁽⁵⁾. La mayoría de estas funciones las lleva a cabo el ácido retinóico (AR), responsable de funciones como la diferenciación y proliferación celular, desarrollo embrionario, función antioxidante e inmunitaria ^(5, 6). Por otro lado, el retinal es un aldehído derivado de la vitamina A que está involucrado en la visión ⁽⁶⁾.

– Obtención de la vitamina A en la dieta

Los retinoides no pueden ser sintetizados *de novo* en los seres humanos. Se pueden obtener a partir de la dieta, mediante el consumo de tejidos de procedencia animal o vegetales ricos en precursores de esta vitamina ⁽⁷⁾.

• Fuente de origen vegetal

La fuente vegetal de vitamina A o retinol son los carotenoides, destacando el β -caroteno. El β -caroteno es transformado a retinol en el organismo (Figura 2).

El β -caroteno y otros carotenoides alimenticios presentan actividad antioxidante, impidiendo la acción de los “radicales libres” y evitando la lesión de las células. Por lo que actúan protegiendo al organismo frente a las enfermedades y al envejecimiento, se encuentran en zanahorias, calabazas, boniatos, frutas, verduras y hortalizas de hoja verde como espinacas, acelgas y brócoli ⁽⁸⁾.

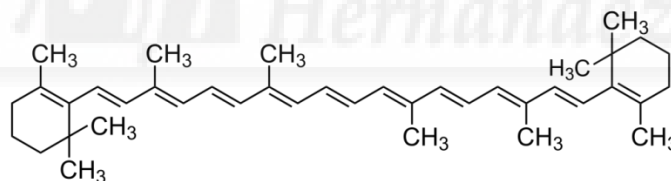


Figura 2. Estructura química del β -caroteno. Presenta una fórmula molecular de C₄₀H₅₆. Se considera el precursor de la vitamina A o retinol, denominándose provitamina A.

• Fuente de origen animal

En cuanto a la fuente de origen animal, encontramos los denominados ésteres de retinilo (RE), encontrándose principalmente en productos como leche, queso, huevos y mantequilla. También destaca también su presencia en algunos órganos de los animales (hígado, riñón y corazón) y peces ⁽⁹⁾.

– **Mecanismo de acción**

Los ésteres de retinilo (RE) obtenidos de la dieta de origen animal deben ser hidrolizados a retinol en el lumen intestinal mediante enzimas pancreáticas: la lipasa de triglicéridos pancreáticos (PTL) y una enzima situada en las microvellosidades intestinales denominada fosfolipasa B (PLB). Los carotenoides, en cambio, se absorben de manera intacta en los enterocitos, transformándose a retinal mediante β -caroteno-15,15'-monooxigenasa ⁽¹⁰⁾.

El retinal se reduce a retinol mediante la aldehído reductasa. Una vez formado el retinol, se produce una reesterificación, formando ésteres de retinilo mediante una enzima localizada en los microsomas denominada lecitin-retinol acetil transferasa (LRAT). Una vez formados los ésteres de retinilo, el retinol en forma libre y algunos carotenoides, son incorporados a los quilomicrones para ser secretados a la linfa y poder entrar a la circulación ^(10, 11).

Los ésteres de retinilo (ER) se absorben en los hepatocitos y se hidrolizan a retinol. Una vez formado, el retinol tiene dos vías:

- Unión al único transportador de retinol en la sangre (RBP4) en el torrente sanguíneo.
- Transportarse a las células estrelladas del hígado para esterificarse en el éster de retinilo, constituyendo una reserva hepática de retinoides ⁽¹¹⁾.

En el torrente sanguíneo, el complejo retinol-RBP se asocia con transtiretina (TTR) para formar un complejo retinol-RBP-TTR para ser transportado al órgano diana y evitar la eliminación por el riñón. Una vez en el órgano diana, el complejo formado es reconocido por el receptor celular codificado por el gen 6 estimulado por el ácido retinóico (STRA6) y se internaliza en la célula ^(10, 12).

En el citosol de las células diana, el retinol se oxida de forma reversible a retinal mediante dos moléculas con actividad retinol deshidrogenasa (RDH): alcohol deshidrogenasas (ADH) y deshidrogenasas de cadena corta (SDR) ^(10, 12).

El retinal se oxida de forma irreversible a ácido retinoico mediante deshidrogenasas de retinal (RALDH), transportándose al núcleo mediante la proteína de unión al ácido retinoico II celular (CRABP-II) y la proteína de unión al ácido graso 5 (FABP5) donde se une a los receptores nucleares (RN), como los receptores retinoides y PPAR entre otros ⁽¹²⁾.

– Señalización retinoide

Los receptores retinoides son factores de transcripción, clasificados en dos subfamilias: los receptores de ácido retinóico (RAR) y los receptores X de retinoides (RXR) ⁽¹³⁾.

El receptor de ácido retinoico (RAR) está codificado por tres genes: RAR α , RAR β y RAR γ y se generan varias isoformas RAR α_1 y RAR α_2 , RAR β_1 , RAR β_2 , RAR β_3 y RAR β_4 , RAR γ_1 y RAR γ_2 . Su ligando endógeno es el ácido retinóico todo *trans* (ATRA) ⁽¹⁴⁾.

El receptor X retinoide (RXR) está codificado por tres genes: RXR α , RXR β y RXR γ y se generan varias isoformas RXR α_1 y RXR α_2 , RXR β_1 , RXR β_2 , RXR γ_1 y RXR γ_2 . El ligando endógeno con mayor afinidad hacia este receptor es el ácido retinóico 9-cis ⁽¹⁵⁾.

Por tanto, en el núcleo, el receptor retinoide X (RXR) puede formar homodímeros, mientras que el receptor de ácido retinoico (RAR) puede formar heterodímeros con RXR. Estos dímeros se unen a los elementos de respuesta de ácido retinoico (RARE) ubicados en los promotores de los genes diana de ácido retinoico. La unión del ácido retinoico a estos receptores nucleares regula las expresiones de los genes diana e inicia la transcripción ⁽³⁾.

El receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPARs) es un receptor nuclear descubierto en la década de los 80 y se clasifica en tres subtipos: PPAR α , PPAR β y PPAR γ . Este último, está involucrado en la

diferenciación de células adiposas y en la sensibilidad a la insulina. Su unión con RXR forma un heterodímero en el núcleo para regular una respuesta positiva o negativa en la expresión de un gen determinado⁽¹⁶⁾.

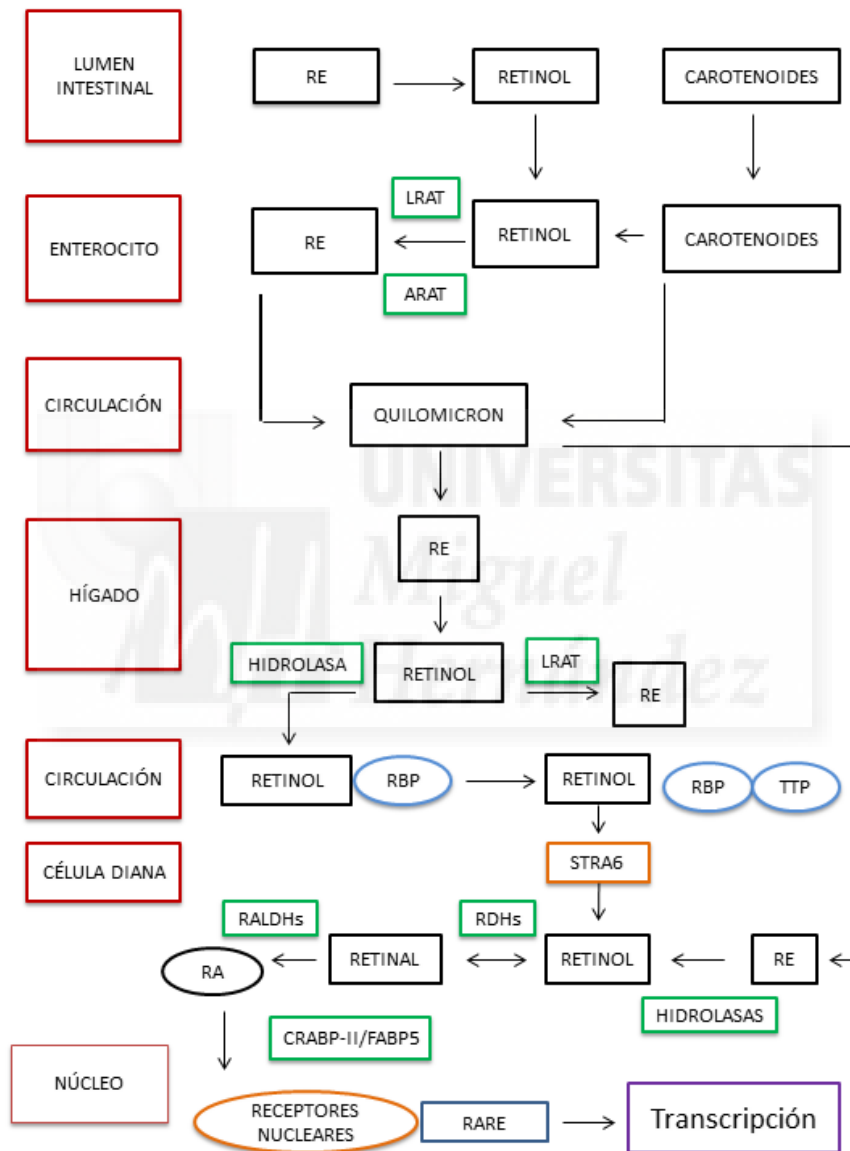


Figura 3. Esquema metabolismo y señalización del sistema retinoide.

– **Proteína de unión a retinol**

La proteína de unión a retinol, RBP4, es una proteína de 21 kDa sintetizada principalmente en el hígado y adipocitos, siendo la única capaz de transportar retinol por el torrente sanguíneo ⁽¹⁷⁾.

Cuando existe una ingesta adecuada de retinol, la RBP4 se une a este para formar el complejo retinol-RBP4 y circular por el torrente sanguíneo. Una vez formado el complejo retinol-RBP4 se forma uno nuevo con la transtiretina (TTR), la cual se une con dos moléculas de RBP4 para formar el retinol-RBP4-TTR y ser reconocido en el órgano diana por el receptor celular de la proteína de unión a retinol (STRA6), una proteína transmembrana que internaliza el complejo en la célula diana ⁽¹⁸⁾.

En cambio, si se produce una ingesta deficiente de retinol, se inhibe la secreción de RBP4. Como consecuencia, se movilizan las reservas hepáticas de ésteres de retinilo (ER) localizadas en las células estrelladas del hígado para ser transportados hasta los tejidos periféricos para mantener la homeostasis de retinol en el organismo ^(17, 18).

– **Deficiencia de vitamina A**

La concentración plasmática de vitamina A se sitúa en un rango comprendido entre 1 - 2 $\mu\text{M/L}$, una concentración inferior a 0,70 μM es considerado un indicativo de deficiencia de vitamina A (DAV), llegando a ser grave al alcanzar niveles de concentración inferiores a 0,35 μM ⁽⁴⁾.

Cuando las reservas de vitamina A localizadas en el hígado disminuyen hasta alcanzar una concentración crítica, el retinol plasmático disminuye en proporción a la concentración hepática, provocando la queratinización de diversos epitelios, la atrofia de tejidos mucosectores y la aparición de alteraciones en la diferenciación de las células caliciformes, disminuyendo su número y secreciones ^(3, 4).

En la infancia puede causar xeroftalmía, menor resistencia a las infecciones y mayor riesgo de mortalidad. Durante el embarazo aumenta el riesgo de ceguera y anemia materna durante la noche y puede ser una causa de malformaciones congénitas ⁽³⁾.

– **Toxicidad**

La ingesta excesiva de retinoides en la dieta, en suplementos o medicamentos de prescripción puede ocasionar toxicidad del hígado, disminución de la densidad mineral ósea, pudiendo provocar efectos teratógenos en el embrión durante su desarrollo. Por eso mismo se recomienda a las mujeres que durante el primer trimestre del embarazo eviten alimentos que contengan exceso de vitamina A ⁽⁸⁾.

En función del tiempo de consumo de vitamina A y la cantidad ingerida, se puede originar una hipervitaminosis A aguda o crónica ⁽⁹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de hipervitaminosis A.

Clasificación hipervitaminosis A	Valores vitamina A (UI) 1 µg retinol=3,333 UI	Manifestaciones clínicas
Aguda	> 200.000 UI	Irritabilidad, somnolencia, cefalea, vómitos, debilidad muscular, diplopía y descamación de la piel.
Crónica	75.000 – 10.000 UI	Sequedad, pigmentación de la piel, prurito, cefalea, debilidad muscular, anorexia, alopecia, hepatomegalia, dolor de huesos, diplopía y hemorragia tanto labial como gingival.

– **Retinoides endógenos: Fenretinida**

La fenretinida (Figura 4) es un retinoide exógeno sintetizado por primera vez a fines de la década de 1960 por RW Johnson Pharmaceuticals ⁽¹¹⁾. Se emplea como agente antiproliferativo y quimiopreventivo del cáncer, siendo más efectivo que los retinoides endógenos ⁽¹⁹⁾.

Los hallazgos recientes han descubierto propiedades beneficiosas adicionales para las que el retinoide sintético no fue diseñado intencionalmente, incluida la prevención de la obesidad inducida por la dieta alta en grasas y la resistencia a la insulina ⁽²⁰⁾. Su uso clínico está en estudio debido a un perfil tóxico bajo ⁽²¹⁾.

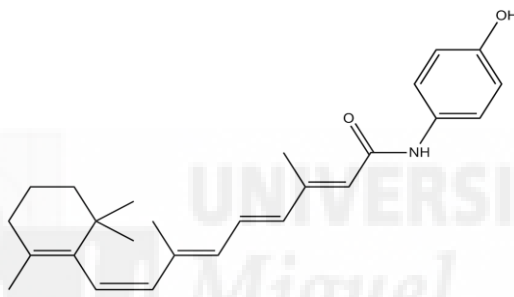


Figura 4. Estructura química de fenretinida. Presenta una fórmula molecular ($C_{26}H_{33}NO_2$) y una nomenclatura (2E, 4E, 6E, 8E) -N- (4-hidroxifenil) -3,7-dimetil-9- (2,6,6-trimetilciclohexen-1-il) nona-2,4,6,8-tetraenamida.

2.2 GENERALIDADES DE LA OBESIDAD

– **Concepto**

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa causada por un desequilibrio calórico crónico donde se consumen más calorías que las gastadas diariamente. Para determinar esta patología se emplea el índice de masa corporal (IMC) ^(22, 23) (Tabla 2).

El IMC es un índice empleado para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos se calcula mediante la fórmula:

$$\frac{\text{peso (Kg)}}{\text{talla (m}^2\text{)}} = \text{IMC}$$

Tabla 2. Clasificación del IMC. La OMS define sobrepeso como un IMC igual o superior a 25,0 y obesidad como un IMC igual o superior a 30,0.

Insuficiencia ponderal	< 18,5
Intervalo normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	≥ 25,0
Preobesidad	25,0 – 29,9
Obesidad	≥ 30,0
Obesidad de clase I	30,0 – 34,9
Obesidad de clase II	35,0 – 39,9
Obesidad de clase III	≥ 40,0

– Epidemiología

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que afecta a cerca de un billón y medio de adultos (predominando en mujeres) y alrededor de 40 millones de niños con edades inferiores a cinco años en todo el mundo ⁽²⁴⁾.

A continuación se muestra una tabla que resumen las estimaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial sobre la obesidad durante el año 2016 ⁽²⁵⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Estimación de la OMS a nivel mundial sobre la obesidad durante el año 2016.

En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años padecían sobrepeso, de los cuales 650 millones eran obesos.

En 2016, cerca del 39% de los adultos de 18 o más años padecían sobrepeso (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres).

En general, en 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial eran obesos (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres).

Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha triplicado.

– Cormobidad

El desarrollo de la obesidad es una de las principales causas de muerte ya que es un factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y diabetes tipo 2 ⁽²⁶⁾.

– Relación entre la obesidad y diabetes

La relación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se debe a una alteración progresiva en la producción de insulina como consecuencia de alteraciones en la vía de señalización de la insulina intracelular, se produce un aumento de la resistencia a la insulina. Una persona con sobrepeso u obesidad necesita aumentar la producción de insulina para lograr transportar la glucosa a los adipocitos, forzando al páncreas a producir más insulina para mantener la glucosa en sangre dentro de los valores normales. Este mecanismo provoca fatiga en el páncreas, lo que conlleva a una reducción de la capacidad para producir insulina. Además la glucosa circulante no entra en las células, los tejidos no responden a la acción de la

insulina debido a diferentes alteraciones, es lo que se denomina resistencia a la insulina ^(24, 27, 28).

2.3 GENERALIDADES DE LA DIABETES

– Concepto

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por un estado de hiperglucemia, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías) y alteraciones en la retina (retinopatía), entre otros. Se origina por una insuficiencia completa o parcial de la secreción y/o acción de la insulina en las células β pancreáticas ⁽²⁹⁾.

– Clasificación

• Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1)

Es la diabetes causada por la destrucción de las células β pancreática de forma autoinmune, impidiendo la secreción de insulina. Se diagnostica generalmente a una edad temprana y debido a la disponibilidad de insulina exógena la esperanza de vida ha aumentado en las últimas décadas ⁽³⁰⁾.

• Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)

Es la diabetes más frecuente en el mundo, causado por una insuficiencia de las células β pancreática en la producción de insulina, generando un aumento de los niveles de glucosa en plasma, resistencia a la insulina y obesidad ⁽³¹⁾.

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo comprende diversas alteraciones, entre ellas una disminución en la actividad del transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4) que introduce la glucosa al interior de la célula. Durante la DMT2, la propiedad antilipolítica de la insulina desaparece, incrementando la lipólisis y generando hipertrigliceridemia ⁽³²⁾.

– Epidemiología

La diabetes mellitus es actualmente una verdadera epidemia mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hoy día hay alrededor de 200 millones de personas con diabetes. Esta cifra podría duplicarse en los próximos 10 años ⁽³³⁾.

Tiene un componente genético muy fuerte ampliado por factores como la edad, la obesidad, la dieta, la actividad física y el embarazo ⁽³⁴⁾. Estudios realizados a largo plazo han demostrado una relación directa entre la pérdida de peso de forma saludable o mediante intervenciones farmacológicas con la reducción de riesgo de desarrollar DM2. Otros aspectos que mejoraron fueron el control glucémico y la sensibilidad a la insulina ⁽³⁵⁾.



3. OBJETIVOS

- Revisar los estudios realizados sobre el sistema retinoide, obesidad y diabetes.
- Analizar la relación entre sistema retinoide, obesidad y diabetes.
- Examinar la utilidad de la fenretinida en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.



4. MATERIAL Y METODOS

Para realizar este trabajo realizamos una revisión en la base de datos de Medline, empleando el motor de búsqueda Pubmed Central® (PMC). Es un archivo gratuito de texto completo de publicaciones de revistas biomédicas y de ciencias de la salud en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.

Se realizó una búsqueda empleando las siguientes palabras clave: “Vitamin A”, “Vitamin A Deficiency”, “Retinoic acid”, “Diabetes mellitus, type 2”, “Obesity” y “Fenretinide”. Se incluyeron aquellos artículos publicados en inglés o español, de los últimos 10 años con acceso libre y gratuito. Los criterios de inclusión fueron: Human y los operadores booleanos AND y OR para relacionar las palabras clave, proporcionando las siguientes combinaciones de búsqueda (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la búsqueda bibliográfica. Palabras clave: “Vitamin A”, “Vitamin A Deficiency”, “Retinoic acid”, “Diabetes mellitus, type 2”, “Obesity” y “Fenretinide”. Criterio de inclusión: Human. Operadores booleanos: AND y OR.

Palabra clave	Op. booleano	Palabra clave	Op. booleano	Palabra clave	Texto completo disponible	Menos de 10 años	Humanos
Vitamin A	AND	Vitamin A Deficiency			566	256	197
Diabetes Mellitus	AND	Obesity	AND	Vitamin A	11	10	7
Diabetes Mellitus, Type 2	AND	Vitamin A	OR	Retinol	63	41	39
Fenretinide	AND	Obesity			6	5	4

5. RESULTADOS

Con las ecuaciones y filtros empleados se obtuvieron 247 artículos que contenían las palabras clave.

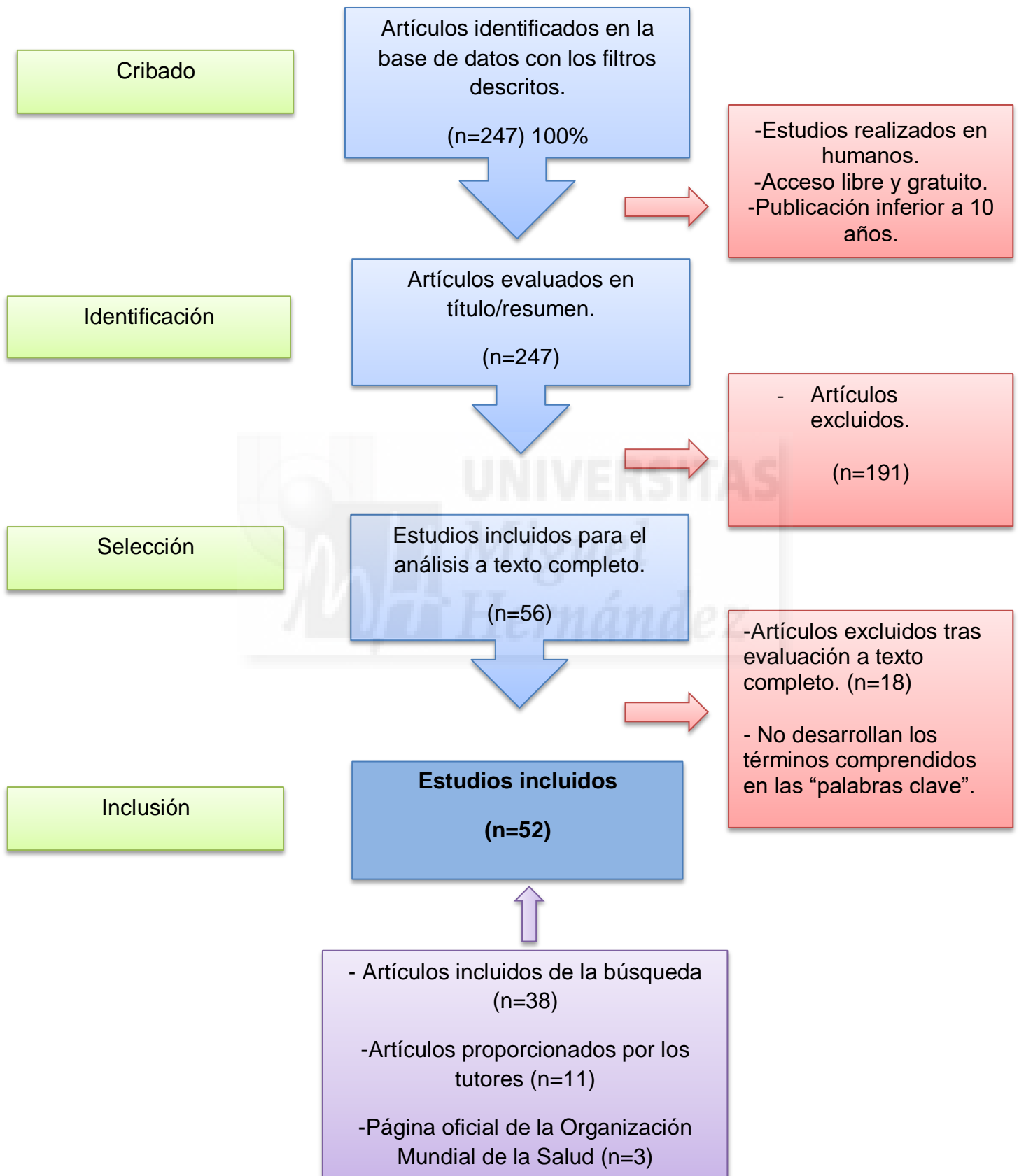
Una vez empleado los criterios de inclusión se filtraron los 247 artículos, de los cuales se procedió a leer el título y resumen de cada uno de ellos, excluyendo 191 artículos por no estar bien relacionados con el tema a tratar.

De los 56 artículos restantes se realizó una lectura completa de los cuales solo 38 se seleccionaron para incluir en la revisión bibliográfica.

Asimismo, se utilizaron 11 artículos facilitados por los tutores a modo de introducción del tema e información obtenida de la página oficial de la OMS. Se han incluido un total de 52 artículos.

A continuación mostramos un diagrama de flujo (“flow-chart”) que indica la secuencia de la selección de artículos seleccionados, seguido de una tabla que muestra los resultados de los estudios (Tabla 5).

Tabla 5. Diagrama de flujo. Se muestra los pasos y decisiones en la selección de artículos.



6. DISCUSIÓN

Para analizar los diferentes objetivos a tratar hemos agrupado los artículos en tres bloques:

- Relación entre el sistema retinoide con la obesidad.
- Relación entre el sistema retinoide con la diabetes.
- Efectos de los retinoides en la diabetes y obesidad.

➤ **Relación entre el sistema retinoide con la obesidad**

La obesidad genera diferentes alteraciones tanto inmunológicas como derivados del tejido adiposo. Los adipocitos secretan muchas adipocinas, también RBP4 y citoquinas inflamatorias, cuya finalidad es regular la sensibilidad a la insulina entre otros muchos procesos fisiológicos⁽¹⁸⁾.

Zulet et al⁽³⁶⁾ evaluaron en 2008 la relación entre la ingesta de vitamina A y la obesidad, mostraron una relación inversa entre la ingesta de vitamina A y la adiposidad en 61 adultos sanos con edades comprendidas entre los 18 y 22 años. En 2013, Xiao et al⁽³⁷⁾ establecieron una relación directa entre el aumento de RBP4 con un aumento de la obesidad y DMT2.

Rocha et al⁽³⁸⁾ observaron en 2013 que los sujetos con obesidad mórbida presentaban unos niveles séricos de RBP4 más elevados en comparación con otros sujetos con menor grado de obesidad.

Sin embargo, otros datos no apoyaban estos resultados, un estudio realizado por Chavez en 2009 estableció que niveles elevados de RBP4 no se asocian con la obesidad, ni resistencia a la insulina⁽³⁹⁾.

Los datos recogidos de la investigación llevada a cabo por Berry et al⁽⁴⁰⁾ en 2009, indican que la supresión de la obesidad y la resistencia a la insulina por el ATRA está en gran parte mediada por PPAR β/δ y se mejora aún más por la activación de los RAR. Al dirigirse a dos receptores nucleares, el ATRA

puede ser un agente excepcionalmente eficaz en la terapia y la prevención del síndrome metabólico.

Noy et al ⁽⁴¹⁾ demostraron en 2013 el mecanismo por el cual, el ácido retinoico todo *trans* (ATRA) suprime la adiposidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina se podía deber a las siguientes causas:

En los preadipocitos, el ácido retinoico activa la ruta CRABP-II/RAR, inhibiendo la diferenciación de los adipocitos y disminuyendo la formación de nuevas células grasas cuando se produce una ingesta elevada en grasa. En los adipocitos maduros, activa las rutas CRABP-II/ RAR y FABP5/ PPAR β/δ para promover la oxidación de los lípidos y el empleo de la energía. Finalmente, el ácido retinoico suprime la obesidad inducida por la dieta ya que contrarresta la adipogénesis y la hipertrofia de los adipocitos.

➤ **Relación sistema retinoide con la diabetes mellitus tipo 2**

La vitamina A es necesaria para el desarrollo normal y el mantenimiento de las funciones endocrinas del páncreas, como la producción de insulina por parte de las células β pancreáticas situadas en los islotes de Langerhans. En circunstancias normales hay homeostasis de la vitamina A en el organismo y se almacenan retinoides en las células estrelladas del páncreas ^(18, 31).

La acumulación excesiva de grasa provoca inflamación y disfunción hormonal del tejido adiposo. Los adipocitos presentan una disminución de la captación de glucosa originado por la disminución en los niveles de GLUT4. Los adipocitos producen un exceso de RBP4, inhibiendo las vías de señalización estimuladas por la insulina en las células del músculo esquelético. Es decir, La RBP4 disminuye la captación de la glucosa en el tejido muscular, ya que interviene en la fosforilación del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) y fosfoinositida-3-quinasa (PI-3-quinasa), siendo ambos componentes necesarios para la señalización de la insulina, provocando el desarrollo de resistencia a la insulina ^(42, 43).

Numerosos estudios relacionan de forma directa los niveles de RBP4 con la DMT2 ^(37, 43-48).

Una vez formado el retinol, el complejo retinol-RBP4 se libera al torrente sanguíneo, donde se une a TTR para evitar la degradación del retinol por el riñón. Se forma por tanto el complejo retinol-RBP4-TTR, el cual transporta el retinol en la circulación hasta llegar a las células diana ^(10, 11).

Durante la diabetes mellitus tipo 2, los niveles de RBP4 (proteína de unión a retinol) en plasma se incrementan debido a un aumento de su expresión en el tejido adiposo, junto con los niveles de TTR que se elevan debido al aumento de la síntesis pancreática y hepática. La formación del complejo retinol-RBP4-TTR aumenta la concentración plasmática y el efecto conocido como resistencia a la insulina. El retinol del complejo retinol-RBP4-TTR sería absorbido por tejidos extrahepáticos mediante (STRA6), actuando como un receptor de superficie celular de alta afinidad para RBP4 ^(32, 49).

El estudio realizado en 2016 por Takeda et al ⁽¹⁶⁾ identificó una función novedosa para el receptor activado por el proliferador de peroxisomas y (PPAR γ) en la regulación de la gluconeogénesis y la resistencia a la insulina. Demostraron que PPAR γ regula directamente la expresión de los genes metabólicos de la glucosa en el hígado mejorando así la gluconeogénesis y disminuyendo la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

Se ha demostrado que la unión de RBP4 con STRA6 desencadena la cascada de señalización JAK2-STAT5 descendentes, inhibiendo la señalización de la insulina y PPAR γ ⁽³²⁾.

La insulina estimula la captación, esterificación y almacenamiento de los triglicéridos en los adipocitos, mediante la estimulación de la lipoproteína lipasa (LPL), facilitando la captación de ácidos grasos por las proteínas de transporte de ácidos grasos (FATP). Es por ello, que resistencia a la insulina puede ocasionar hipertrigliceridemia, debido a que los triglicéridos que se encuentran

inmóviles en la grasa crean grandes cantidades de ácidos grasos libres en la circulación, lo cual puede derivar en daño hepático ^(44, 47).

Trasino et al ⁽¹⁴⁾ sugieren que los agonistas de RAR β 2 serían fármacos útiles para la terapia de la DMT2, debido a que estos mejoran el perfil diabético al tiempo que se produce una reducción de los niveles de lípidos en los tejidos clave la de la insulina.

➤ Efectos de los retinoides en la diabetes y obesidad

La fenretinida es un retinoide exógeno, se encuentra actualmente en ensayos de fase II para el tratamiento en sujetos obesos con resistencia a la insulina, siendo capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa ^(11, 50).

En estudios realizados para conocer el mecanismo de acción de la fenretinida en adipocitos, se ha observado que inhibe la adipogénesis mediante el receptor RAR. La fenretinida interrumpe el complejo de retinol-RBP4-TTR, promoviendo la eliminación renal de RBP4 ⁽²⁰⁾.

La fenretinida previene el hígado graso mediante la acumulación de adiponectina en plasma, provocando una mayor activación de la proteína quinasa hepática activada por adenosín monofosfato cíclico (AMP) y un aumento en la expresión de PPAR α . Es por tanto, que puede actuar como un fármaco antilipidémico ⁽⁵¹⁾.

La acción antiproliferativa de este retinoide exógeno en células cancerosas viene dada por la regulación positiva de la expresión de RAR β . Su mecanismo de acción se desconoce actualmente, pero se ha demostrado que ensayos clínicos dirigidos a evaluar la terapia con fenretinida en sujetos con cáncer reduce de manera dosis-dependiente los niveles de vitamina A o retinol en plasma hasta un 90%, generando una deficiencia de la misma, lo que provoca una alteración en la adaptación ⁽⁵²⁾.

Los hallazgos recientes han descubierto propiedades beneficiosas adicionales para las que el retinoide sintético no fue diseñado intencionalmente, incluida la prevención de la obesidad inducida por la dieta alta en grasas y la resistencia a la insulina ⁽²⁰⁾. Su uso clínico sigue siendo una posibilidad real debido a un perfil toxicológico disminuido ⁽²¹⁾



7. CONCLUSIONES

La revisión de los estudios de los últimos 10 años establece una relación entre el sistema retinoide con mecanismos metabólicos básicos relacionados con la obesidad y la diabetes.

Se ensayó el empleo de ATRA en animales de experimentación, como agente para el tratamiento de la obesidad, DMT2 y prevención del síndrome metabólico, y se vio que eran eficaces. Así como los fármacos agonistas de RAR β 2.

La fenretinida que presenta un perfil toxicológico bajo, actualmente se encuentra en ensayos de fase II para el tratamiento de la obesidad, resistencia a la insulina y prevención del hígado graso.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*. 2018;10(9).
2. Semba RD. On the 'discovery' of vitamin A. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):192-8.
3. Cañete A, Cano E, Muñoz-Chápuli R, Carmona R. Role of Vitamin A/Retinoic Acid in Regulation of Embryonic and Adult Hematopoiesis. *Nutrients*. 2017;9(2).
4. Barber T, Esteban-Pretel G, Marín MP, Timoneda J. Vitamin a deficiency and alterations in the extracellular matrix. *Nutrients*. 2014;6(11):4984-5017.
5. Chelstowska S, Widjaja-Adhi MA, Silvaroli JA, Golczak M. Molecular Basis for Vitamin A Uptake and Storage in Vertebrates. *Nutrients*. 2016;8(11).
6. Rhinn M, Dollé P. Retinoic acid signalling during development. *Development*. 2012;139(5):843-58.
7. Mody N. Alterations in vitamin A/retinoic acid homeostasis in diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):597-602.
8. Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al. Beta-carotene is an important vitamin A source for humans. *J Nutr*. 2010;140(12):2268S-85S.
9. Flórez J. Farmacología humana. In: Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. Vitaminas liposolubles e hidrosolubles. 9 Barcelona: MASSON S.A; 1997. p. 991-5.
10. Harrison E. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(1):70-7.
11. Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, Blokzijl H, Faber KN. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. 2017;10(1).
12. Reboul E. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients*. 2013;5(9):3563-81.
13. le Maire A, Alvarez S, Shankaranarayanan P, Lera AR, Bourguet W, Gronemeyer H. Retinoid receptors and therapeutic applications of RAR/RXR modulators. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(6):505-27.

14. Trasino SE, Tang XH, Jessurun J, Gudas LJ. Retinoic acid receptor β agonists restore glycaemic control in diabetes and reduce steatosis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(2):142-51.
15. Watanabe M, Kakuta H. Retinoid X Receptor Antagonists. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8).
16. Takeda Y, Kang HS, Freudenberg J, DeGraff LM, Jothi R, Jetten AM. Retinoic acid-related orphan receptor γ (ROR γ): a novel participant in the diurnal regulation of hepatic gluconeogenesis and insulin sensitivity. *PLoS Genet.* 2014;10(5):e1004331.
17. Tepper BJ, Kim YK, Shete V, Shabrova E, Quadro L. Serum retinol-binding protein 4 (RBP4) and retinol in a cohort of borderline obese women with and without gestational diabetes. *Clin Biochem.* 2010;43(3):320-3.
18. Andrade-Oliveira V, Câmara NO, Moraes-Vieira PM. Adipokines as drug targets in diabetes and underlying disturbances. *J Diabetes Res.* 2015;2015:681612.
19. Yang H, Zhan Q, Wan YJ. Enrichment of Nur77 mediated by retinoic acid receptor β leads to apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells induced by fenretinide and histone deacetylase inhibitors. *Hepatology.* 2011;53(3):865-74.
20. McIlroy GD, Tammireddy SR, Maskrey BH, Grant L, Doherty MK, Watson DG, et al. Fenretinide mediated retinoic acid receptor signalling and inhibition of ceramide biosynthesis regulates adipogenesis, lipid accumulation, mitochondrial function and nutrient stress signalling in adipocytes and adipose tissue. *Biochem Pharmacol.* 2016;100:86-97.
21. Mody N, McIlroy GD. The mechanisms of Fenretinide-mediated anti-cancer activity and prevention of obesity and type-2 diabetes. *Biochem Pharmacol.* 2014;91(3):277-86.
22. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):508.
23. (WHO) WHO. 10 facts about obesity 2018 [Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>].
24. Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler AM, Ortega RM. [Overweight and obesity among Spanish adults]. *Nutr Hosp.* 2011;26(2):355-63.

25. (WHO) WHO. Obesity and overweight 2018 [Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
26. Heber D. An integrative view of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):280S-3S.
27. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-92.
28. Biggelaar LJ, Eussen SJ, Sep SJ, Mari A, Ferrannini E, Dongen MC, et al. Associations of Dietary Glucose, Fructose, and Sucrose with β -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Type 2 Diabetes in the Maastricht Study. *Nutrients*. 2017;9(4).
29. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185-200.
30. Ndisang JF, Rastogi S, Vannacci A. Insulin resistance, type 1 and type 2 diabetes, and related complications: current status and future perspective. *J Diabetes Res*. 2014;2014:276475.
31. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015;67(7):506-13.
32. Pullakhandam R, Palika R, Ghosh S, Reddy GB. Contrasting effects of type 2 and type 1 diabetes on plasma RBP4 levels: the significance of transthyretin. *IUBMB Life*. 2012;64(12):975-82.
33. (WHO) WHO. Informe mundial sobre la diabetes 2016 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf].
34. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
35. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(S1):S3-S14.

36. Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HH, Navarro C, Martínez JA. Vitamin A intake is inversely related with adiposity in healthy young adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2008;54(5):347-52.
37. Xiao Y, Xu A, Hui X, Zhou P, Li X, Zhong H, et al. Circulating lipocalin-2 and retinol-binding protein 4 are associated with intima-media thickness and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(6):e66607.
38. Rocha M, Bañuls C, Bellod L, Rovira-Llopis S, Morillas C, Solá E, et al. Association of serum retinol binding protein 4 with atherogenic dyslipidemia in morbid obese patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e78670.
39. Chavez AO, Coletta DK, Kamath S, Cromack DT, Monroy A, Folli F, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose tolerance but not with whole body or hepatic insulin resistance in Mexican Americans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(4):E758-64.
40. Berry DC, Noy N. All-trans-retinoic acid represses obesity and insulin resistance by activating both peroxisome proliferation-activated receptor beta/delta and retinoic acid receptor. *Mol Cell Biol*. 2009;29(12):3286-96.
41. Noy N. The one-two punch: Retinoic acid suppresses obesity both by promoting energy expenditure and by inhibiting adipogenesis. *Adipocyte*. 2013;2(3):184-7.
42. Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M, Chudek J. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70(0):1267-75.
43. Luft VC, Pereira M, Pankow JS, Ballantyne C, Couper D, Heiss G, et al. Retinol binding protein 4 and incident diabetes--the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC Study). *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(2):388-97.
44. Kwanbunjan K, Panprathip P, Phosat C, Chumpathat N, Wechjakwen N, Puduang S, et al. Association of retinol binding protein 4 and transthyretin with triglyceride levels and insulin resistance in rural thais with high type 2 diabetes risk. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):26.

45. Wang W, Li N. [Correlation of retinol binding protein 4 with metabolic indexes of glucose and lipid, bile cholesterol saturation index]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015;40(6):657-65.
46. Nair AK, Sugunan D, Kumar H, Anilkumar G. Case-control analysis of SNPs in GLUT4, RBP4 and STRA6: association of SNPs in STRA6 with type 2 diabetes in a South Indian population. *PLoS One*. 2010;5(7):e11444.
47. Cabré A, Lázaro I, Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Plana N, et al. The APOA5-1131 T>C variant enhances the association between RBP4 and hypertriglyceridemia in diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(4):243-8.
48. Hu C, Jia W, Zhang R, Wang C, Lu J, Wu H, et al. Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabet Med*. 2008;25(1):11-8.
49. Jeyakumar SM, Vajreswari A. Vitamin A as a key regulator of obesity & its associated disorders: Evidences from an obese rat model. *Indian J Med Res*. 2015;141(3):275-84.
50. Preitner F, Mody N, Graham TE, Peroni OD, Kahn BB. Long-term Fenretinide treatment prevents high-fat diet-induced obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297(6):E1420-9.
51. Koh IU, Jun HS, Choi JS, Lim JH, Kim WH, Yoon JB, et al. Fenretinide ameliorates insulin resistance and fatty liver in obese mice. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(3):369-75.
52. Poliakov E, Samuel W, Duncan T, Gutierrez DB, Mata NL, Redmond TM. Inhibitory effects of fenretinide metabolites N-[4-methoxyphenyl]retinamide (MPR) and 4-oxo-N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (3-keto-HPR) on fenretinide molecular targets β -carotene oxygenase 1, stearoyl-CoA desaturase 1 and dihydroceramide Δ 4-desaturase 1. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176487.