

Transporte de glucosa y agua en el pulmón de diabéticos. El Co transportador SGLT1: un nuevo albo terapéutico para reducir el riesgo de neumonías en diabéticos.

Tales Lyra de Oliveira¹, Lysien Ivania Zambrano²

La Diabetes Mellitus (DM), es una enfermedad de etiología multifactorial, caracterizada por la presencia de hiperglicemia, como consecuencia de la deficiencia de insulina o la incapacidad de ejercer adecuadamente sus efectos. La hiperglicemia en la DM provoca algunos signos y síntomas característicos, tales como poliuria, polifagia y pérdida de peso(1). La DM constituye actualmente una de las mayores emergencias mundiales en salud pública en el siglo XXI, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, presentándose con mayor índice de incidencia y prevalencia en los países subdesarrollados. De esta manera es de extrema importancia el estudio de la instauración y evolución de esta patología.

Las consecuencias humanas, sociales y económicos relacionadas con la DM son devastadoras. Actualmente se calcula que son 415 millones de adultos con diabetes en el mundo, y también alrededor de 318 millones con disminución de la tolerancia a la glucosa, lo que eleva el riesgo de desarrollo de diabetes, en el futuro. En 2015 la DM causó 5 millones de muertes y el costo se encuentra entre \$ 673 mil millones y \$ 1 trillón, y \$ 197 millones de dólares invertidos en salud pública a nivel mundial. Si mencionado aumento no fuera interrumpido, un estudio epidemiológico realizado sugiere que para el año 2040 existirán 642 millones de individuos con la enfermedad(2). Lamentablemente nuestros países desconocen el impacto económico y social de la DM. Esta falta de comprensión es la barrera para el desarrollo de estrategias eficaces de prevención que puedan ayudar a mejorar su alarmante crecimiento. A pesar de la concientización de la población y de los avances en la prevención y tratamientos de la DM, es preocupante el aumento de nuevos casos de esta enfermedad en el mundo.

En relación al contexto mundial sobre la creciente incidencia y la prevalencia de la DM, se observa que en la región Pacífico Oeste, altamente poblada, posee cerca de 153 millones de adultos diagnos-

ticados con DM, sustancialmente más que cualquier otra región, sin embargo, en América del Norte y la región del Caribe tienen mayor prevalencia de la enfermedad, siendo 1:8 adultos con el diagnóstico de DM. En Europa existe mayor número de niños con diabetes tipo I del mundo; aproximadamente 140 mil, lo que nos lleva a un aumento aproximado de 21,600 nuevos casos por año. En la región Sudeste Asiático, 24,2 % de todos los partos son afectados por la Diabetes Gestacional. En el Oriente Medio y la región de África del Norte, 2:5 adultos con DM, no son diagnosticados, es difícil estimar el número total de personas con DM en la región de África, porque en más de los tres cuartos de los países carecen de un sistema que posibilite el registro adecuado de las informaciones de salud. Aun así, en 2015, se estimó que entre 9,5 y 29,3 millones de personas con DM en esta región. De estas tres cuartos son estimativas y no casos diagnosticados y, corresponden al más alto valor comparado a cualquier otra región del mundo. En nuestra región de América Central y América del Sur, el número de personas con DM, puede aumentar en aproximadamente en un 65 % hasta el 2040(2).

El impacto de la diabetes como problema de salud pública, no es solo un cuadro clínico directamente relacionado a la hiperglicemia, sino principalmente por la alteración de la función de diferentes órganos y sistemas, resultantes del descontrol metabólico crónico. Como ejemplo, existen las alteraciones que ocurren en el sistema respiratorio, como la reducción de la retracción de elasticidad pulmonar, reducción de los volúmenes pulmonares y disminución de la capacidad de difusión de los gases a través de la membrana alveolocapilar. La hiperglicemia viene siendo apuntada como el principal factor contribuyente para las alteraciones histológicas estructurales del epitelio respiratorio, debido a que desencadena principalmente estrés oxidativo en el pulmón por medio del aumento de la producción de anión superóxido mitocondrial y del aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas(3).

1 Maestría en ciencias de la Salud, por la Universidad Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, Alagoas, Brasil.

2 Maestría en ciencias de la Salud, por la Universidad Federal de Sao Paulo (UNIFESP) São Paulo, São Paulo, Brasil.

Citar como: Oliveira TL, Zambrano LI. Transporte de glucosa y agua en el pulmón de diabéticos. El Co transportador SGLT1: un nuevo albo terapéutico para reducir el riesgo de neumonías en diabéticos. Rev Hosp Cienc Salud. 2017; 3(4): 111-114

La membrana luminal del epitelio de las vías respiratorias está recubierta por una fina camada de fluido denominado líquido de superficie de las vías aéreas (ASL). El ASL, que recubre la superficie luminal del epitelio respiratorio, es estéril, a pesar de la exposición frecuente a las bacterias, hongos y virus. Esos microorganismos son destruidos, inmediatamente que llegan a la luz del epitelio respiratorio por medio del transporte mucociliar y de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa. También el ASL posee componentes esenciales al crecimiento de estos patógenos, tales como electrolitos, proteínas, lípidos, aminoácidos y monosacáridos, incluyendo la glucosa. Pacientes hiperglicémicos presentan un aumento de glucosa en el ASL, lo que contribuye para el aumento del riesgo de infecciones respiratorias(4). La literatura muestra que estudios experimentales comprobaron que la presencia de bajas concentraciones de glucosa en el ASL, puede contribuir para la defensa del epitelio respiratorio contra infecciones. Los ensayos clínicos evidencian que la detección de glucosa en la secreción bronquial de los pacientes entubados está relacionada con el riesgo de infección respiratoria, principalmente por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)(5,6). Aun así, curiosamente la ausencia de hiperglicemia o diabetes por sí solo, no aumenta este riesgo, esto quiere decir que individuos diabéticos que siguen una dieta nutricional adecuada y hacen uso correcto de sus medicamentos, manteniendo un control adecuado de la glucosa, no poseen mayor riesgo para infecciones respiratorias.

La glucosa es la principal fuente de energía para los organismos eucariotas, y tienen un papel central en el metabolismo celular. El transporte de glucosa ocurre por medio de las proteínas transportadoras presentes en la membrana plasmática. Estas proteínas de glucosa, pueden ser divididas en dos familias: transportadora de glucosa por difusión facilitada (GLUT) y cotransporte de Na⁺/glucosa (SGLT), ya fue descrito el cotransporte de Na⁺/glucosa/H₂O (SGLT1) en la superficie de neumocitos tipo I y tipo II., como también, recientemente, fue evidenciado el papel funcional en el epitelio alveolar(7). Clásicamente el SGLT1 es translocado por medio de la proteína quinasa A (PKA), y esta es activada por la interacción de agonista β-adrenérgicos (β-AR) que aumenta a cada generación de las vías aéreas, encontrándose en mayor cantidad en las vías aéreas distales y alveolos. Mas del 90 % de todos los receptores β-adrenérgicos del pulmón están localizados en los alveolos. A pesar de que ambos subtipos β1 y β2, coexisten y fueren uniformemente distribuidos en las paredes alveolares, el subtipo β2 predomina con el 70 % en la superficie. De esta manera los receptores β adrenérgicos están presentes por todo el pulmón.

El isoproterol o isoprenalina es un fármaco sintético simpaticomimético agonista β adrenérgico no selectivo, que fue utilizado comúnmente en el tratamiento del asma. Siendo un fármaco que actúa tanto

en los receptores β1 como β2, parece ser más selectivo para los receptores β2, demostrando su importante capacidad de producir relajación de la musculatura lisa de las vías aéreas(8). La principal vía de administración terapéutica del isoproterenol es inhalatoria, por medio de aerosol, siendo una vía efectiva de absorción local del fármaco y consecuentemente, de acción terapéutica rápida.

Recientemente fue demostrado que la administración de isoproterenol, por vía inhalatoria, estimula los receptores β adrenérgicos presentes en el epitelio respiratorio, activando las proteínas Gs que están acopladas al receptor β adrenérgico y que permite la liberación de las enzimas adenilato ciclasa, localizadas en la superficie interna de la membrana plasmática, desencadenando la producción de un segundo mensajero, el AMP cíclico. Esta cascada de eventos permite la activación de la PKA, translocando el SGLT1 presente en el citoplasma del lado de la membrana plasmática de la célula, contribuyendo para la captación de la glucosa y agua en exceso en la ASL de los diabéticos(7). Luego la glucosa y el agua es absorbida por los neumocitos pueden ser metabolizadas intracelularmente y direccionadas para el intersticio, vía GLUT y acuaporinas, respectivamente, presentes en la membrana basolateral.

Considerando el aumento de la concentración de glucosa del ASL, un factor de riesgo para las infecciones respiratorias y que el aumento de su volumen de líquido limita el intercambio gaseoso, el conocimiento de los mecanismos de transporte de glucosa y agua en el epitelio alveolar abre una perspectiva para el desarrollo de los fármacos con potencial para modular esos mecanismos. Y así permitir la reducción del porcentaje de infecciones respiratorias en los individuos diabéticos. Ver Figura # 1.

FINANCIAMIENTO

CAPES, FAPEAL y UNAH.

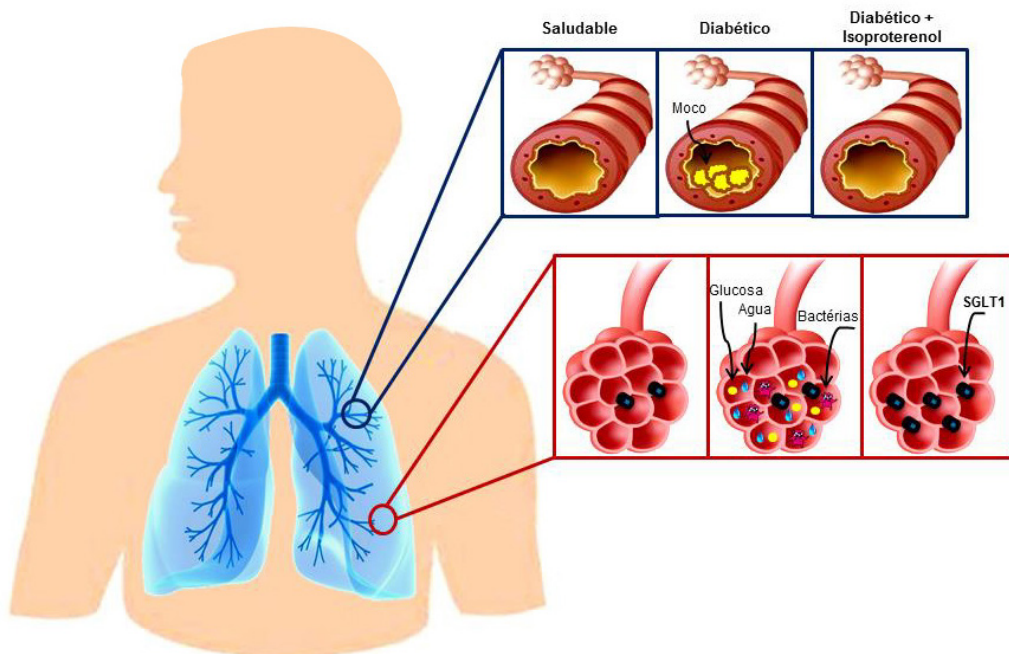
CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan tener conflictos de interés.

Referencias Bibliográficas

1. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. octubre de 2014;37(10):2843-63.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. junio de 2017;128:40-50.
3. Liu C-W, Bramer L, Webb-Robertson B-J, Waugh K, Rewers MJ, Zhang Q. Temporal expression profiling of plasma proteins reveals oxidative stress in early stages of Type 1 Diabetes progression. *J Proteomics*. 10 de febrero de 2018;172:100-10.
4. Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Clark N, Baines DL, Philips BJ. Hyperglycaemia and pulmonary infection. *Proc Nutr Soc*. agosto de 2006;65(3):227-35.
5. Philips BJ, Redman J, Brennan A, Wood D, Holliman R, Baines D, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*. septiembre de 2005;60(9):761-4.
6. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. abril de 2006;61(4):284-9.
7. Oliveira TL, Candeia-Medeiros N, Cavalcante-Araújo PM, Melo IS, Fávoro-Pípi E, Fátima LA, et al. SGLT1 activity in lung alveolar cells of diabetic rats modulates airway surface liquid glucose concentration and bacterial proliferation. *Sci Rep*. 23 de febrero de 2016;6:21752.
8. Donovan C, Simoons M, Esposito J, Ni Cheong J, Fitzpatrick M, Bourke JE. Rosiglitazone is a superior bronchodilator compared to chloroquine and β -adrenoceptor agonists in mouse lung slices. *Respir Res*. 12 de marzo de 2014;15:29.

La actividad del SGLT1 en las células alveolares del pulmón de ratones diabéticos, modula la concentración de glucosa y la proliferación bacteriana en el líquido de la superficie de las vías aéreas (ASL).



Correspondencia:

Tales Lyra de Oliveira
email: taleslyra@hotmail.com

Revista
UH CIENCIAS DE
LA SALUD

Las Ediciones anteriores de la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud
están disponibles en:

www.redib.org

