

ENTENDIENDO LAS CAUSAS DE LA OBESIDAD A TRAVÉS DE LA BIOLOGÍA CELULAR DEL ADIPOCITO. Revisión

Raúl A. Bastarrachea¹, Ramón Fuenmayor², Imperia Brajkovich³, Anthony G. Comuzzie¹.

¹Department of Genetics, Auxology and Metabolism Working Group, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA. ²Clínica Sanatrix - Campo Alegre, Caracas, Venezuela. ³Cátedra de Medicina B, Facultad de Medicina, Escuela Luís Razetti, ZHospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

RESUMEN

La obesidad es un área multidisciplinaria, cuya biología abarca: 1) los mecanismos fundamentales sobre la regulación del balance energético; 2) las bases genómicas para el desarrollo de la obesidad, 3) las vías celulares de las funciones del tejido adiposo; 4) la descripción molecular del estado obeso; 5) las consecuencias patológicas de la obesidad; 6) las bases fisiológicas para las estrategias de tratamiento. El tejido adiposo es reconocido hoy en día como un órgano endocrino clave, cuya comunicación amplia es efectuada tanto con el cerebro como con tejidos periféricos a través de estas adipocinas. La obesidad es caracterizada por una inflamación moderada y el adipocito parece ser el sitio principal de este estado inflamatorio, que lo estimula a producir citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, y factores angiogénicos. En este artículo, discutiremos las vías de señalizaciones celulares y moleculares que se encuentran en las intersecciones de los caminos inflamatorios y metabólicos que contribuyen al desarrollo de la diabetes y la disfunción endotelial a través de un exceso de grasa corporal. También nos atrevemos a sugerir varios modelos que pretenden explicar la integración de las vías inflamatorias y metabólicas dentro del contexto de las enfermedades del metabolismo y la obesidad.

Palabras claves: Genómica, vías moleculares, tejido adiposo, adipocinas, mecanismos inflamatorios y metabólicos.

ABSTRACT

Obesity is a multidisciplinary topic, the biology of which includes: 1) the fundamental mechanisms of energy balance and its regulation; 2) the genomic basis for the development of obesity; 3) the cellular pathways of adipose tissue function; 4) the molecular description of the obese state; 5) the pathological consequences of obesity; 6) the physiological basis for treatment strategies. Adipose tissue is now recognized as a key endocrine organ, communicating both with the brain and peripheral tissues through the adipokines. Obesity is characterized by mild inflammation, and the adipocyte may be the main locus of the inflammatory state, producing cytokines, chemokines, acute-phase proteins and angiogenic factors. In this article, we discuss the molecular and cellular signaling pathways at the intersection of metabolism and inflammation that contribute to diabetes and endothelial dysfunction through an excess of body fat. We dare to suggest several models for the integration of inflammatory and metabolic pathways in metabolic disease and obesity.

Key words: Genomics, molecular pathways, adipose tissue, adipokines, inflammatory and metabolic mechanisms.

El tejido adiposo es reconocido actualmente como un órgano multifuncional, ya que además de cumplir su función de almacén de los depósitos de grasa, el adipocito maduro es considerado un órgano endocrino y paracrino, que secreta sustancias

bioactivas que controlan las funciones de otros órganos. Se han denominado adipocinas, y ejercen una profunda influencia en los fenómenos proinflamatorios y protrombóticos que desencadenan el proceso ateromatoso y la diabetes

Artículo recibido en: Agosto 2005. Aceptado para publicación en: Septiembre 2005.

Dirigir correspondencia a: Raúl A. Bastarrachea M.D. Auxology and Metabolism Working Group Department of Genetics Southwest Foundation for Biomedical Research P.O. Box 760549, San Antonio, Texas 78245-0549 (210) 258-9731 / FAX (210) 670-3317 raulbs@darwin.sfbr.org

tipo 2. Estas sustancias bioactivas incluyen ácidos grasos libres, prostaglandinas, hormonas, proteínas involucradas en la regulación del balance energético, el control del hambre y la saciedad, el metabolismo de los lípidos, la sensibilidad a las acciones de la insulina, el sistema alternativo del complemento, la homeostasis vascular, la regulación de la presión arterial y la angiogénesis¹.

La obesidad, por definición, implica un exceso de grasa corporal. Este exceso de grasa corporal, principalmente visceral, se correlaciona con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. También parece ser el factor desencadenante de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, consideradas como el factor central en la fisiopatología del Síndrome Metabólico. Aunque la evidencia epidemiológica y fisiopatológica es contundente, no existe aún la evidencia a nivel molecular y genómico que con completa claridad explique la ocurrencia de estos desórdenes metabólicos y hemodinámicos que vinculan el metabolismo del tejido adiposo con la disfunción endotelial².

NIVELES DE COMPRESIÓN PARA ESTUDIAR LA OBESIDAD

Es por esto que hoy en día el estudio de la obesidad debe incluir niveles de comprensión que como un abanico nos transporten desde el conocimiento genómico que implica la causa última de la enfermedad, hasta sus datos clínico-patológicos para diagnosticarla y tratarla en la práctica diaria. Básicamente, 5 niveles son suficientes para entender con solidez qué significa la obesidad hoy en día: 1) nivel genómico que incluye el transcriptoma, 2) nivel molecular, 3) nivel fisiológico que incluye la fisiopatología, 4) nivel clínico y 5) nivel farmacológico que incluye el farmacogenómico.

Nivel genómico:

El primer nivel involucra comprender cómo y qué heredamos de nuestros ancestros y familiares que nos predisponen a padecer esta enfermedad. Entender que la clave de la herencia se encuentra en el núcleo celular que contiene 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Estos cromosomas son grandes unidades lineales que se dividen en locus o regiones, que contienen lo más importante a considerar: los genes (genoma). Estos genes son secuencias de DNA que codifican y dan la orden para la síntesis o transcripción de proteínas (transcriptoma), y se dividen en segmentos denominados alelos. Entender también cuáles son los tres tipos más generales de alteraciones hereditarias que

comprenden: a) las enfermedades en donde un sólo gen es el alterado como son la fibrosis quística o la hemofilia; b) las aberraciones cromosómicas cuya representatividad se manifiesta por el ejemplo del síndrome de Down; y c) las enfermedades poblacionales poligénicas complejas comunes, altamente prevalentes entre las que sobresale la obesidad como el arquetipo de este tipo de padecimientos³.

La búsqueda de genes que predisponen a la obesidad se divide en 2 estrategias generales: A) buscar alteraciones en humanos en un gen específico que ha demostrado expresar o bloquear la expresión de un producto alterado en modelos roedores causando obesidad, a través de asociar personas obesas vs. delgadas, diabéticas vs. normoglicémicas, para determinar si la alteración observada en esos modelos animales está presente en los humanos enfermos y ausente en los sanos, como causa del padecimiento⁴. B) El segundo enfoque proviene de reclutar grandes árboles genealógicos de familias que comprendan mínimo 3 generaciones, para que las mediciones que reflejan la actividad y expansión del tejido adiposo denominadas antropométricas (peso, talla, IMC), hemodinámicas (tensión arterial), bioquímico-metabólicas (glucosa, colesterol, leptina, adiponectina, etc.) también denominadas fenotipos por los genetistas, variables por los estadísticos, factores de riesgo por los epidemiólogos, o parámetros clínicos por los médicos y nutricionistas, sean vinculadas con escaneos genómicos a nivel del DNA extraído de los leucocitos de cada integrante del árbol genealógico. Dicho escaneo pretende detectar locus o regiones cromosómicas a través de marcadores polimórficos, donde definitivamente se encuentran los genes con variantes alélicas poblacionales vinculadas con los fenotipos que se utilizan para medir la obesidad^{5,6}.

Nivel molecular:

Este nivel ejemplifica cómo desde el genoma y transcriptoma, si conocemos la biología del gen en cuestión, se establece la conversación cruzada normal o alterada entre el núcleo celular (a través de la expresión de receptores denominados factores nucleares en la membrana nuclear), para interactuar en el citosol con las señales postreceptor dentro de las células, que transmiten el mensaje desde los receptores de las membranas celulares, integrando la información desde el medio externo que baña cada célula, a través de mensajeros a distancia: citocinas, factores de crecimiento u hormonas circulantes. En la actualidad esta conversación cruzada entre el núcleo con sus factores nucleares, el citosol con sus

moléculas denominadas segundos mensajeros y la membrana celular a través de sus receptores, nos ha aclarado con bastante precisión como se vincula la disfunción endotelial con las bases moleculares y celulares del tejido adiposo⁷:

- a) Los ácidos grasos libres penetran al músculo y bloquean la señalización de la insulina a través de aumentar la expresión de la proteína cinasa C (PKC), inhibiendo la expresión del fosfatidil inositol 3-kinasa (PI3K), inhibiendo consecuentemente la expresión y translocación del GLUT4 y bloquear así el transporte facilitado de glucosa hacia la célula. De esta manera se desencadena un estado hiperglicémico⁸.
- b) Al existir una mayor acumulación de grasa existe una menor expresión de adiponectina, que es la adipocina expresada exclusivamente en el adipocito. El factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) es una molécula altamente deletérea, involucrada en la inflamación y la disfunción endotelial y en la resistencia a la insulina, y es expresada por el macrófago, el endotelio y el adipocito. Es un antagonista fisiológico molecular de la adiponectina. En el endotelio, el TNF-alfa provoca que la adiponectina al viajar desde la grasa y penetrar a la célula endotelial, no pueda inhibir la expresión del factor proinflamatorio mas potente denominado factor nuclear kappaBeta (NF-kB), y no pueda ejercer sus acciones de inhibir la producción de moléculas de adhesión ICAM y VCAM, inhibir la migración de músculo liso vascular hacia la intima, inhibir la conversión de monocitos a macrófagos, e inhibir que estos macrófagos engloben LDL oxidadas, dando lugar a las células espumosas y a la placa ateromatosa. La interacción de TNF-alfa, adiponectina y NF-kB es clave en entender el eje adipo-vascular desde un punto de vista molecular⁹.
- c) Un exceso de grasa implica un exceso de leptina circulante. Esta hormona no puede cumplir sus acciones liporreguladoras a nivel de tejidos no adiposos (músculo, hígado, célula beta del páncreas), ya que su falta de señalización impide que se exprese la AMP-kinasa (AMPK), y estimula la sobreexpresión de la proteína vinculadora del elemento regulador de esteroides (SREBP-1c), dando lugar a que los genes lipogénicos: acetil CoA carboxilasa (ACC) y sintetasa de ácidos grasos (FAS), acumulen triglicéridos y ácidos grasos libres, y los lipooxidativos: carnitín-palmitoil transferasa (CPT-1) y acil CoA oxidasa (ACO), no estimulen a la mitocondria para oxidarlos, dando lugar a lipotoxicidad, lipoapoptosis y resistencia a la insulina¹⁰.

- d) La enzima 11 beta hidroxisteroide dehidrogenasa (11 β HSD1) que convierte cortisona a cortisol activo parece ser clave en explicar esta resistencia a la leptina a nivel de tejidos no adiposos, provocando lipotoxicidad y resistencia a la insulina¹¹.
- e) La producción incrementada de citocinas inflamatorias por el tejido adiposo en exceso [TNF-alfa, interleukina 6 (IL-6), inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), proteína C reactiva (CRP)] y los reactantes de fase aguda (amiloide sérico A, haptoglobina) ha provocado que se postule a la obesidad como un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Esta inflamación crónica subclínica del adipocito es semejante a la infamación crónica subclínica del endotelio que caracteriza al Síndrome Metabólico¹².
- f) El tráfico de ácidos grasos dentro del mismo adipocito es otro paradigma que empieza a esclarecerse, ya que las proteínas transportadoras de ácidos grasos denominadas (FABP), específicamente las Ap2, cuya función exclusiva es transportar a las grasas en el medio acuoso citosólico del adipocito, cuando son bloqueadas en roedores a través de ingeniería genética por técnicas de knockout, evitan sorpresivamente el desarrollo de diabetes tipo 2, aún en presencia de obesidad¹³.

Nivel fisiopatológico:

Este nivel nos transporta a entender que los órganos involucrados en la génesis de la diabetes tipo 2 y la enfermedad vascular aterosclerosa han aumentado desde el famoso triunvirato (célula beta, músculo e hígado), pasando por la importante inclusión del adipocito como el cuarto mosquetero, hasta su segunda generación (célula endotelial, macrófago y sistema nervioso) comunicándose entre sí, a través de hormonas de la adipocidad (leptina, insulina), del eje hipotálamo-pituitario-adrenal con su producto final cortisol, los sistemas anabólicos y catabólicos intrahipotalámicos, las citocinas proinflamatorias y protrombóticas y los factores de crecimiento circulantes¹⁴⁻¹⁶.

Nivel clínico:

Es por esto que hoy en día, entender a la obesidad y sus co-morbilidades es poder interpretar los criterios clínicos del Síndrome Metabólico como la interacción de vías endocrino-metabólicas, protrombóticas y proinflamatorias secundarias a un exceso y/o disfunción del tejido adiposo, o en su caso, a una hipoadiponectinemia (independiente de la

acumulación de grasa corporal), que dan lugar a una inflamación crónica subclínica endotelial, secundaria a una inflamación de bajo grado crónica y subclínica en el tejido adiposo, que involucra al sistema cardiovascular, nervioso central e inmunológico, bajo la influencia de factores genéticos, sociales y culturales^{17,18}.

Nivel farmacogenómico:

Un análisis profundo y cuidadoso nos conduce a reflexionar sobre los enfoques farmacológicos actuales para tratar las co-morbilidades más importantes de la obesidad (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias) y nos obliga a reconocer que dichos enfoques fueron desarrollados en ausencia de objetivos moleculares definidos, o más aún, sin un sólido conocimiento de las bases moleculares íntimas de estas enfermedades. Afortunadamente, en los últimos años ha existido una explosión en el conocimiento de las vías bioquímicas y genéticas relacionadas con el desarrollo del síndrome metabólico. Este conocimiento ha dado lugar a una inmensa variedad de objetivos moleculares farmacológicos basados en la identificación de sus funciones biológicas involucradas en aspectos claves en la patogénesis de este síndrome, situación que ha propiciado la propuesta de considerar categorías mecanísticas para clasificar nuevos enfoques farmacológicos para tratar la diabetes. Dichas categorías se mencionan a continuación: a) fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad, b) fármacos reductores de la producción excesiva de glucosa hepática, c) fármacos que incrementan la secreción de insulina estimulada por glucosa, d) fármacos específicos para objetivos moleculares en la vía de señalización de la insulina^{19,20}.

MODELOS MOLECULARES DEL VÍNCULO ENDOTELIO-ADIPOCITO

El modelo molecular más aceptado hoy en día que pretende explicar la génesis de la diabetes y la disfunción endotelial implica que una distribución de grasa acumulada predominantemente en la región intraabdominal es el factor de riesgo más importante para su desarrollo y para la aparición de las anomalías observadas en la obesidad. Estas anomalías incluyen la resistencia a las acciones de la insulina a nivel de la captación muscular de glucosa, la producción de glucosa endógena y un incremento en la producción de triglicéridos y VLDL, secundarias a un exceso de ácidos grasos libres circulantes (FFA) provenientes de la lipólisis del tejido adiposo visceral, que son transportados desde

la vena porta hacia el hígado, exponiendo a la glándula hepática a una mayor proporción de FFA que proviene del tejido visceral más que de la circulación sistémica²¹.

Este modelo se encuentra seriamente cuestionado en la actualidad ya que a través de estudios sofisticados utilizando marcadores específicos para efectuar mediciones en la cinética de los ácidos grasos a nivel del lecho esplácnico y visceral, aunado a mediciones de la cantidad exacta de grasa regional acumulada en la región visceral y superficial por medio de resonancia magnética por imágenes y tomografía computarizada, y a mediciones de la sensibilidad muscular a la insulina a través del clamp euglicémico-hiperinsulinémico, se ha podido determinar que únicamente el 5% (en personas delgadas) y el 20% (en personas obesas) de ácidos grasos libres que alcanzan la vena porta se generan en el tejido adiposo visceral. La mayoría de los ácidos grasos libres que alcanzan el hígado se derivan de la lipólisis de la grasa subcutánea, son liberados a la circulación venosa, y posteriormente transportados a los tejidos espláncnicos por la circulación arterial. Llegan al hígado a través de la vena porta y la arteria hepática, responsables del 80% y del 20% del flujo sanguíneo hepático respectivamente. Lo anterior parece indicar que la grasa visceral no es probablemente el factor más importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina debido a que la proporción de ácidos grasos libres en la vena porta derivados de lipólisis de la grasa intraabdominal (cerca del 20%) es mucho menor que la derivada de la grasa subcutánea (cerca del 80%) en personas con sobrepeso. Además, muy contados ácidos grasos secretados desde la grasa visceral hacia la porta y el hígado (cerca del 14%) realmente alcanzan llegar al músculo esquelético desde ese tejido, ya que son metabolizados por el hígado y no entran a la circulación general. Por lo tanto, es poco probable que los ácidos grasos libres provenientes desde la grasa visceral causen resistencia a la insulina muscular. Independiente de la controversia, el modelo propone a los ácidos grasos libres como el factor central en la fisiopatología de la diabetes y la formación del ateroma. Sin embargo, el punto importante es resaltar que el órgano clave en el flujo de ácidos grasos es el hígado²².

Otro modelo interesante que pretende explicar el desarrollo de la diabetes y sus manifestaciones macrovasculares clínicas y bioquímicas asociadas es el que la considera una enfermedad de "fase aguda". Postula que niveles elevados de citocinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF-alfa son expresadas desde muchos órganos clave como el tejido adiposo,

los macrófagos y el endotelio, bajo la influencia de estímulos como una nutrición en exceso, estímulos genéticos o metabólicos fetales preprogramados. Estas citocinas actúan sobre el hígado e intervienen profundamente en producir el perfil dislipidémico altamente aterogénico del paciente obeso con síndrome metabólico (niveles elevados de VLDL, niveles disminuidos de HDL, niveles elevados de Apo B, niveles elevados de triglicéridos y de LDL densas y pequeñas). También promueven la liberación desde el hígado a la circulación general de proteínas de fase aguda consideradas factores o marcadores de riesgo ateroesclerótico y disfunción endotelial como son el fibrinógeno, ácido siálico, amilode sérico A, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y proteína C reactiva. Este modelo pretende presentar al sistema inmune innato y a las citocinas (adipocinas) proinflamatorias y protrombóticas junto con los reactantes de fase aguda hepáticos como el factor central en la fisiopatología de la diabetes y la disfunción endotelial. Sin embargo, el punto importante en resaltar es que el órgano que responde a los estímulos secundarios a las citocinas proinflamatorias y protrombóticas alterando el camino metabólico común de las lipoproteínas y expresando la liberación de marcadores de riesgo cardiovascular es la glándula hepática²³.

Un último modelo a presentar involucra estados de adiposidad excesiva y ausencia corporal de tejido adiposo. Modelos roedores mutantes han demostrado que la ausencia completa del gen ob causa una aleptinemia cuyas manifestaciones son los fenotipos de obesidad extrema, diabetes tipo 2, lipotoxicidad y daño endotelial. La eliminación del tejido adiposo en roedores con técnicas de ingeniería genética que lentamente se vuelven rutinarias en laboratorios de experimentación genómica, da lugar a la aparición de fenotipos similares como resistencia a la insulina severa, disfunción endotelial y diabetes tipo 2. Este tipo de modelos roedores es denominado lipodistrófico. El punto a considerar es que tanto en la obesidad (exceso de grasa) como en la lipodistrofia (ausencia de grasa) la desregulación del tejido adiposo da lugar al desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes tipo 2. Tres factores de transcripción son la clave de la transición en el desarrollo de un preadipocito no funcional a un adipocito maduro desde el punto de vista endocrino y paracrino. Cabe recordar que los preadipocitos son no funcionales, o sea, carecen de la capacidad de acumular lípidos. Dichos factores nucleares son el factor C/EBP α , el receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR γ), y la

SREBP1. Esta última es el factor de transcripción más importante en el metabolismo de los lípidos. La expresión elevada de estos tres factores durante la diferenciación del adipocito dan lugar a la expresión de la cascada de genes metabólicos que incluyen entre muchos otros al gen que expresa GLUT4 y al de las proteínas transportadores de ácidos grasos (fatty acid binding proteins o FABPs por sus siglas en inglés) para constituir el adipocito maduro y funcional^{24,25}.

Utilizando técnicas genómicas de microarreglos de cDNA y arreglos de oligonucleótidos, técnicas que facilitan la cuantificación simultánea de miles de mRNA y proveen una amplia información sobre los niveles de expresión^{26,27}, se pudo determinar que al comparar el perfil de expresión genética entre roedores obesos y delgados se puso al descubierto un patrón muy amplio de expresión genética diferente y alterada. Los cambios en la expresión de genes en ambos grupos de roedores representan la transición de un estado de delgadez a un estado de obesidad cuyo significado se relaciona con la progresión de la obesidad a la diabetes tipo 2. El hallazgo principal fue el poder determinar que la expresión elevada de genes detectados durante la diferenciación del preadipocito a adipocito funcional se encuentra significativamente disminuida en los adipocitos maduros de los roedores obesos. Esta expresión disminuida incluyó los factores de transcripción C/EBP α , SREBP1 y PPAR γ , y los genes involucrados en el metabolismo lipídico, teniendo entre los más importantes los que expresan glicerol 3-fosfato deshidrogenasa, sintetasa de ácidos grasos y el gen que expresa el receptor adrenérgico α 3. La traducción fisiológica molecular indica que el adipocito del animal obeso se comporta como un preadipocito: existe una disminución de los genes adipogénicos, una disminución de la capacidad lipogénica, una capacidad reducida para sintetizar ácidos grasos, y una disminución en la captación de glucosa estimulada por insulina (resistencia a su acción)^{28,29}.

Todo parece indicar que cuando los adipocitos maduros en la obesidad se vuelven no funcionales, el exceso de lípidos se acumula en el hígado. En efecto, en modelos roedores de obesidad, los niveles de triglicéridos y la expresión de genes lipogénicos como SREBP1, la sintetasa de ácidos grasos, la enzima málica entre muchos otros, se encuentran significativamente incrementados en el hepatocito. La consecuencia final es esteatosis hepática, lipotoxicidad, lipoapoptosis, disfunción endotelial e hiperglucemia. Son los mismos genes que se encuentran disminuidos en el preadipocito y en el

adipocito maduro de la obesidad hipertrófica. Hallazgos similares se observan en el roedor lipoatrófico. Parece ser que la carga lipogénica (síntesis y almacenamiento de ácidos grasos) sufre una desviación desde el tejido adiposo hacia el hígado, con lo que se inicia el depósito de lípidos en tejidos no adiposos. Es de esperarse que en la diabetes lipoatrófica la implantación quirúrgica de tejido adiposo funcional corrija los defectos metabólicos. El efecto antidiabético y antiateroscleroso se encuentra en proporción directa a la cantidad de grasa transplantada: mientras existan más adipocitos funcionales, la normalización de la hiperglucemia y la disminución al daño vascular será mucho más acentuada^{30,31}.

Estos conceptos sobre el perfil de expresión diferencial de genes lipogénicos en el tejido adiposo y en el hígado, nos han ayudado a entender mejor el mecanismo molecular de acción de las tiazolidinedionas (TZD). En la obesidad hipertrófica, las TZD reducen la hiperglucemia y mejoran la sensibilidad a las acciones de la insulina al aumentar el número de adipocitos funcionales, situación que refleja la ganancia de peso relativa observada con la administración de esta medicación. Este hecho nos obliga a reflexionar que aunque la obesidad es un factor de riesgo categórico para el desarrollo de las complicaciones macro y microvasculares en la diabetes tipo 2, podría ser que el factor causativo sea la falta de adipocitos funcionales y no la abundancia de células grasas totales. Así mismo, nos dirige a considerar que las TZD quizás actúen incrementando la habilidad del hígado a manejar mejor su metabolismo lipídico conjuntamente con su efecto en incrementar la diferenciación en el adipocito³²⁻³⁴. Este examen genómico del tejido adiposo y del hepatocito nos permite concluir que el tradicional concepto que indica que la obesidad es el factor permisivo que exacerba la susceptibilidad genética de un individuo dado para desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, debe ser actualmente complementado con el hecho de que dicho potencial diabetogénico en el sujeto con sobrepeso depende de la capacidad de la glándula hepática en amortiguar la carga lipogénica que le impone la falta de tejido adiposo funcional.

LEPTINA, LIPORREGULACION Y LIPOTOXICIDAD: EJEMPLO DEL RESULTADO DE LOS NIVELES DE COMPRENSION

En fechas recientes han surgido novedosos e impactantes conceptos que postulan a la leptina como la principal hormona liporreguladora al mantener una homeostasis lipídica intracelular nor-

mal de la misma forma que la insulina es requerida para una normal glucorregulación. En efecto, la leptina, al unirse a su receptor OB-R en la membrana celular, induce la fosforilación de una proteína denominada STAT-3 que al activarla, penetra al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes bajo el control de la leptina. Por lo tanto, la leptina disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénicos, principalmente PPAR γ 2 y, en el hepatocito, la proteína transportadora del elemento regulador de esteroides SREBP-1c. De esta manera, induce una disminución en la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS), incrementando la expresión de enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos como la acil CoA oxidasa (ACO) y la carnitin-palmitoil transferasa (CPT-1), especialmente en el adipocito. Al mismo tiempo, la leptina incrementa la actividad de la AMP-kinasa (AMPK) cuya acción es bloquear la formación de ACC. Este es el paso clave de su efecto antiesteatósico (nótese asterisco (*) en la Fig. 1). Al bloquear ACC, bloquea al mismo tiempo la formación de malonil CoA. Esta enzima es el primer paso cometido para la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Si la expresión de malonil CoA es inhibida, se desinhibe a su vez la expresión de la enzima CPT-1, provocando de esta manera una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina incrementa también la expresión intracelular del coactivador-1 α de PPAR γ (PGC-1 α), incrementando de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial (Fig 1). Cuando existe resistencia a la leptina, la AMPK no ejerce su inhibición sobre ACC, con lo que se sobreexpresa la enzima malonil CoA y se incrementa la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos, bloqueándose simultáneamente su oxidación al inhibir a la CPT-1 (Fig 2)³⁵.

Estas anomalías moleculares secundarias a una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor en individuos obesos, que integran en sí la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, y que se caracteriza por un exceso de ácidos grasos circulantes, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, son los componentes claves en la patogénesis del Síndrome Metabólico. La acumulación de lípidos en el interior de la célula beta pancreática, del músculo esquelético y el hepatocito son al parecer los detonantes en inducir resistencia a la insulina periférica y hepática, y en propiciar una secreción de insulina inadecuada. Estas observaciones han fortalecido la hipótesis

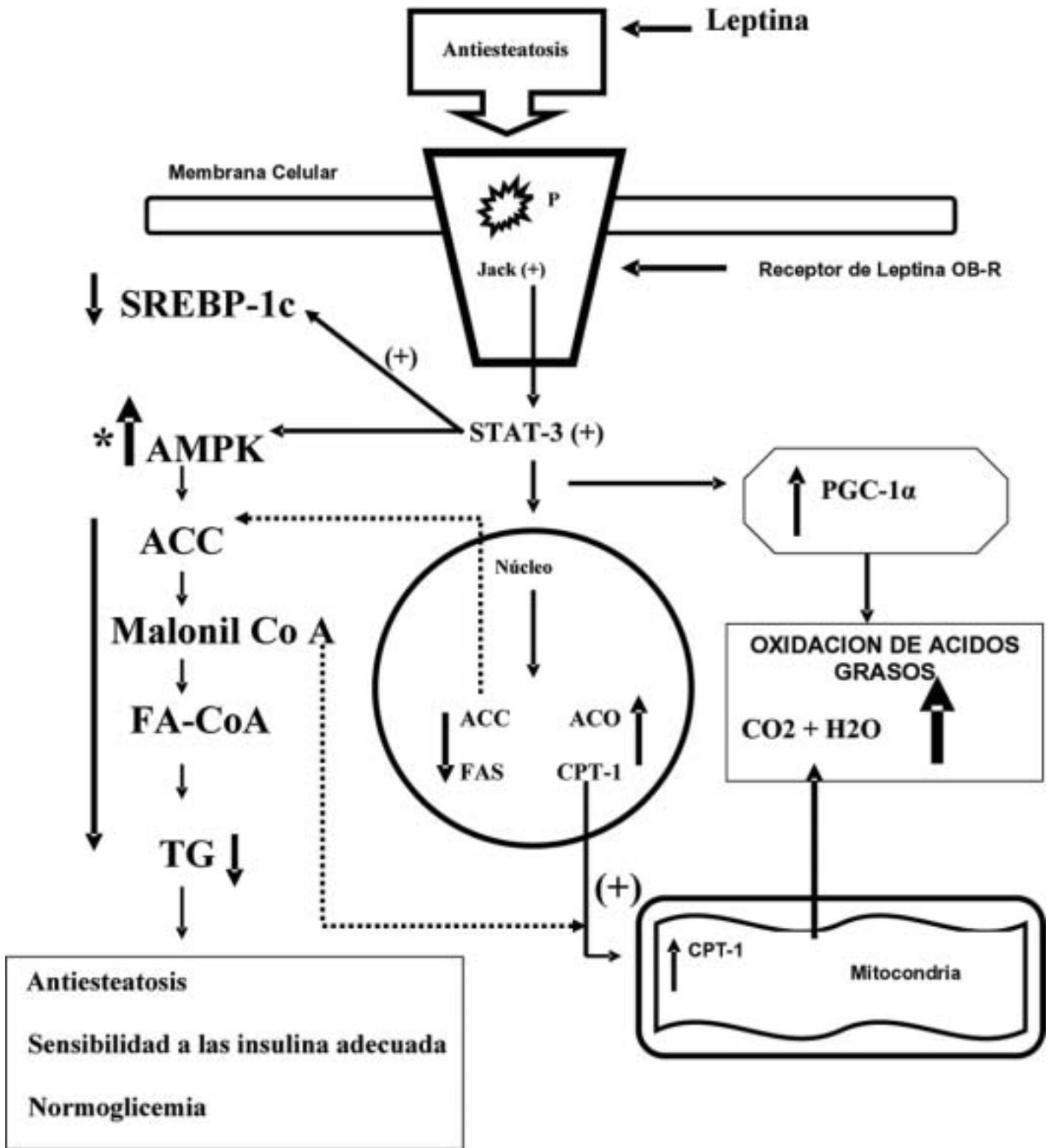


Fig. 1. Fisiología molecular de la liporregulación. Antiesteatosis secundaria a una adecuada señalización de la leptina.

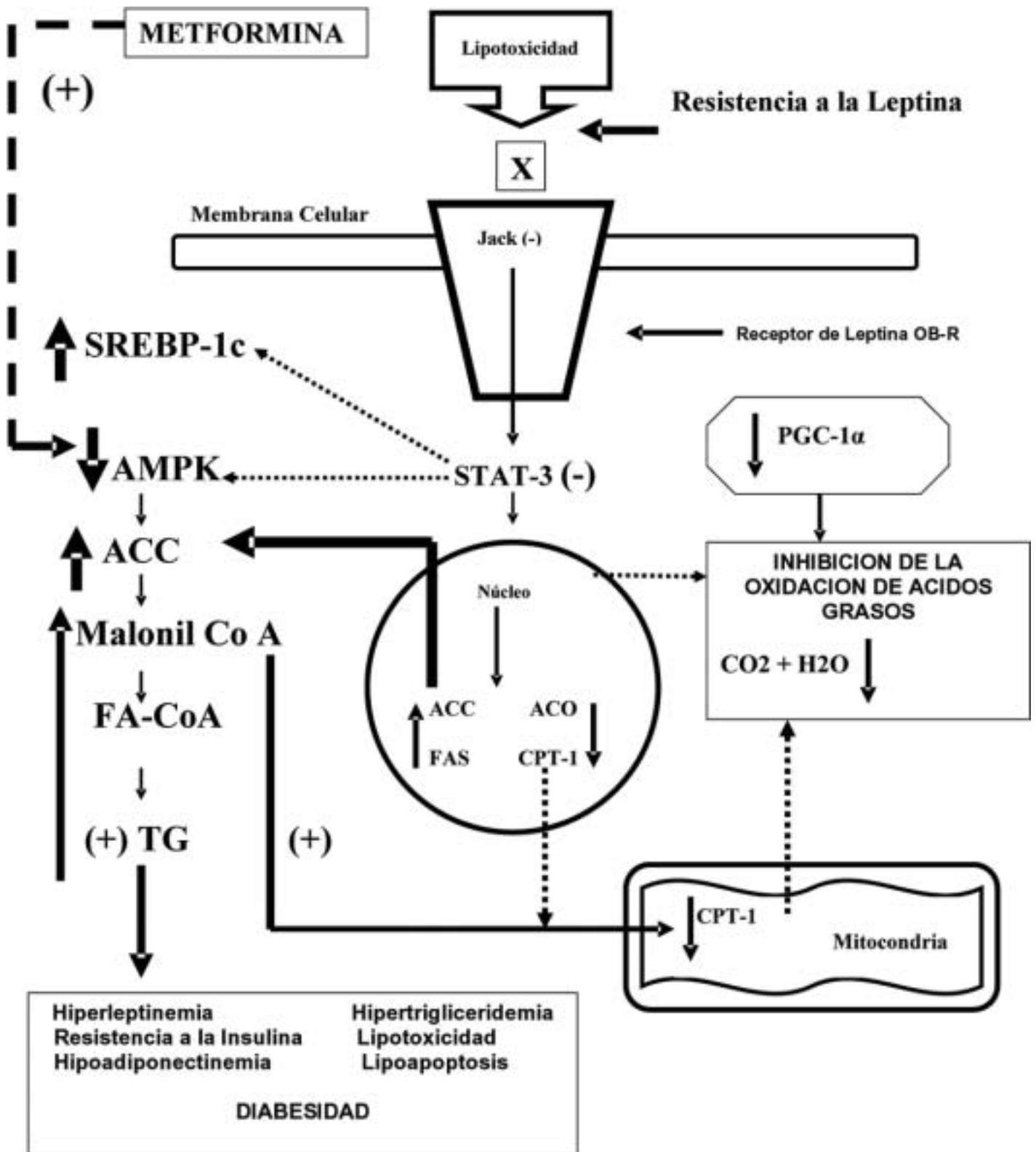


Fig. 2. Fisiopatología molecular de la liporregulación. Resistencia a la leptina como factor central en el desarrollo de diabetes a través de precursores que dan lugar a generadores primarios como hiperleptinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, lipotoxicidad, hipoadiponectinemia y lipoapoptosis.

unificada de la lipotoxicidad, que implica que la diabetes es causada por una acumulación de triglicéridos y ácidos grasos de cadena larga en el interior de tejidos claves (páncreas, músculo, hígado). Esta esteatosis parece ser revertida o prevenida por una apropiada señalización de la leptina a nivel de su receptor³⁶.

La activación alostérica de AMPK con un análogo de adenosina denominado AICAR, ha demostrado producir completos beneficios metabólicos que principalmente incluyen la inhibición de la producción hepática de glucosa y un aumento en la captación de glucosa muscular³⁷. Dos compuestos clasificados como inhibidores de la sintetasa de ácidos grasos (FAS) denominados cerulenin y el compuesto sintético C75 causaron significativa pérdida de peso e inhibición del apetito al administrarlos a roedores tanto por vía sistémica como por vía intracerebroventricular. Se pudo observar que C75 en especial inhibió la señal profágica del neuropéptido Y (NPY) en el hipotálamo, actuando de manera independiente a las acciones de la leptina, al parecer por mecanismos relacionados con la malonil-coenzima A³⁸. Un aspecto sobresaliente de estos recientes conceptos en genética y biología molecular de la liporregulación ha derivado en esclarecer el exacto objetivo molecular de la ampliamente utilizada metformina. Todo parece indicar que el mecanismo de acción por el que la metformina inhibe la producción hepática de glucosa y atenúa la esteatosis hepática es precisamente activando la AMPK (Fig. 2)³⁹.

CONCLUSIONES

Para finalizar, un ejemplo contundente para traducir los niveles genómicos, moleculares, fisiopatológicos y clínicos, y entender hoy en día la obesidad, sería el descifrar, de acuerdo a estos niveles de comprensión, qué es lo que sucede al encontrarnos frente a un individuo con obesidad, reflejada por un IMC mayor a 30, niveles de glucosa en ayuno mayores a 100 mg/dl (disglucemia-prediabetes), circunferencia abdominal mayor a 102 cms, y triglicéridos por arriba de 150 mg/dl. El integrar el diagnóstico de Síndrome Metabólico y obesidad nos conlleva a determinar que esta persona está en más riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria prematura, al compararla con otra persona de la misma edad, peso, índice de masa corporal y estatura que no presenta criterio alguno del Síndrome, por el simple hecho que la persona detectada con los criterios establecidos, parece estar cursando con una inflamación crónica subclínica de bajo grado tanto del lecho endotelial como del tejido adiposo (nivel clínico). Es válido suponer que este cuadro clínico es

el reflejo de un aumento de las vías que estimulan la ingesta de alimentos en el hipotálamo, un aumento en los depósitos de grasa corporal, resistencia a la insulina, e hiperinsulinemia y un exceso de acumulación de triglicéridos en tejidos no adiposos secundario a lipotoxicidad, e hiperleptinemia, a un aumento en la actividad funcional del eje hipotálamo-pituitario adrenal y a una disfunción e inflamación crónica de la célula endotelial (nivel fisiopatológico). Esta nula actividad de la leptina y la insulina a nivel de sus receptores en hígado, músculo, endotelio, páncreas y adipocito, no es capaz de inhibir la expresión de los genes lipogénicos que dan lugar a disfunción mitocondrial y a estrés oxidativo, alterando la expresión genética de los productos proteicos desde el núcleo hacia el retículo endoplásmico (nivel molecular). Es por lo que en la actualidad, se pretenden diseñar fármacos antiobesidad en base a sólidos preceptos moleculares y genéticos (nivel farmacogenómico) que aunque no son capaces de curar y prevenir la aparición de la enfermedad, mejoraran mucho su pronóstico a largo plazo. Y aunque aun no se han encontrado genes con variantes alélicas específicas (nivel genómico) a las que se le atribuyan ser las causantes de la obesidad a nivel poblacional, variantes que se supone se encuentran en el o los genes (oligogenes) responsable de esta pandemia, y que serían consideradas como la causa última de la enfermedad en la población en general, el constatar cuanto se ha avanzado en los últimos 10 años, nos llena de optimismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trayhurn P , Wood IS . Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-355.
2. Brochu M , Poehlman ET , Ades PA . Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20:96-108.
3. Bastarrachea RA , Cole SA , Comuzzie AG . Genomics of body weight regulation: unraveling the molecular mechanisms predisposing to obesity. *Med Clin (Barc)* 2004;123:104-317.
4. Rosendaal FR . Genetic studies in complex disease: the case pro association studies. *J Thromb Haemost.* 2003 Aug;1:1679-1680.
5. Souto JC . Genetic studies in complex disease: the case pro linkage studies. *J Thromb Haemost.* 2003 Aug;1:1676-1678.
6. Comuzzie AG . The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:611-621.
7. Hotamisligil GS . Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S53-5.

8. Korc M . Diabetes mellitus in the era of proteomics. *Mol Cell Proteomics* 2003;2:399-404.
9. Kougiyas P , Chai H , Lin PH , Yao Q , Lumsden AB , Chen C . Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *Surg Res* 2005;126:121-129.
10. Unger RH . Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie* 2005;87:57-64.
11. Asensio C , Muzzin P , Rohner-Jeanrenaud F . Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 4:S45-52.
12. Pickup JC . Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Mar;27:813-823.
13. Hotamisligil GS , Johnson RS , Distel RJ , Ellis R , Papaioannou VE , Spiegelman BM . Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996;274:1377-1379.
14. DeFronzo RA . Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
15. Reaven GM . The fourth musketeer-from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995;38:3-13.
16. Frayn KN , Karpe F , Fielding BA , Macdonald IA , Coppack SW . Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:875-888.
17. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
18. Xu H , Barnes GT , Yang Q , Tan G , Yang D , Chou CJ, Sole J , Nichols A , Ross JS , Tartaglia LA , Chen H . Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830.
19. Moller DE . New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature*. 2001; 414:821-827.
20. Ravussin E , Bouchard C . Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000;410:131-145.
21. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-260.
22. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *Clin Invest* 2004;113:1530-1532.
23. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241-1248.
24. MacDougald O, Lane M. Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* 1995;64: 345-373.
25. Smas CM, Sul HS. Pref-1, a protein containing EGF-like repeats, inhibits adipocyte differentiation. *Cell* 1993;73: 725-734.
26. Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 21:10 -14.
27. Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet* 1999;21: 20 -24.
28. Nadler S, Stoehr J, Schueler K, Tanimoto G, Yandell B, Attie, A. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97: 11371-11376.
29. Soukas A, Cohen P, Succi N, Friedman J. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes Dev* 2000;14: 963-980.
30. Shimomura I, Bashmakov Y, Horton JD. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem* 1999;274: 30028 -30032.
31. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, Vinson C, Eckhaus M, Reitman ML. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000;105: 271-278.
32. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355: 1008 -1010.
33. Danforth, E. Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26: 13.
34. Chao L, Marcus-Samuels B, Mason MM, Moitra J, Vinson C, Arioglu E, Gavrilova O, Reitman, ML. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2000;106:1221-1228.
35. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159-5165.
36. Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, Higa M, Zhou YT, Unger RH. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem* 2001;276:5629-5635.
37. Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* 1999;277(1 Pt 1):E1-10.
38. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD, Kuhajda FP. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000;288:229-300.
39. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.