Bases moleculares de la obesidad

Molecular basis of obesity

Suhjin Arriola[1*], Victoria Castellano[1*], Lucía Da Silveira[1*], Giuliana Rath[1*], Adrian Riopedre[1*], Verónica Tórtora[2#]

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica, tratable y prevenible, producto de la interacción de una serie de factores genéticos, ambientales y psicosociales, que actúan mediante mediadores de la ingesta y gasto energético. Esta patología representa una epidemia y un problema de salud mundial, posicionando a Uruguay como el segundo país más obeso en Sudamérica, según la Organización Mundial de la Salud. La obesidad es un factor de riesgo cardiovascular, respiratorio, ginecológico y reumatológico. Está vinculada con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II, existiendo un trastorno en la regulación del apetito y metabolismo energético, procesos regulados por componentes hormonales, destacándose citoquinas como leptina y adiponectina. La obesidad se ha identificado como un estado crónico de inflamación sistémica conocido como lipoinflamación. De lo antedicho se evidencia la mayor caracterización que adquirió esta patología en los últimos años, a través de la identificación de mediadores bioquímicos que intervienen en la génesis y desarrollo de la obesidad. De esta manera, cobra relevancia el descubrimiento de moléculas clave que actúan como blancos terapéuticos, así como sus conexiones y mecanismos existentes, permitiendo ampliar el conocimiento sobre la obesidad y la creación a futuro de diferentes estrategias para su adecuado abordaje en la práctica médica.

Palabras clave

Obesidad, insulina, regulación hormonal, síndrome metabólico.

Abstract

Obesity is a chronic, treatable and preventable disease product of the interaction of genetic, enviromental and psychological factors, acting over intake mediators and energy consumption. This pathology represents an epidemic and a global health problem, positioning Uruguay as the second most obese country in South America, according to the World Health Organization. Obesity is a cardiovascular, respiratory, gynecological and rheumatologic risk factor. It is also related to insulin resistance

[1]Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

[2]Docente supervisor. Departamento de Bioquímica y Departamento de Educación Médica de la Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

* Contacto: Verónica Tórtora, e-mail: veronicatortora@gmail.com

and diabetes mellitus type II. There is also a disorder in the regulation of appetite and energy metabolism, processes regulated by hormonal components, cytokines such as leptin and adiponectin. Obesity has been identified as a chronic systemic inflammatory state known as lipoinflammation. From the above, it is evident the relevance that this pathology has acquired in the last years, through the identification of biochemical mediators that participates in the obesity genesis and developement. In this way, the discovery of key molecules that act as therapeutic targets take relevance, making possible to expand the knowledge about obesity and the future creation of different strategies for its proper approach in medical practice.

Key words

Obesity, insulin, hormonal regulation, metabolic syndrome.

Introducción

En el presente trabajo, se desarrollará el tema de la obesidad y los principales factores bioquímicos y moleculares asociados a la misma.

Obesidad
Aspectos generales

La obesidad es una enfermedad crónica, tratable y prevenible. Está caracterizada por un aumento del peso corporal a expensas de una acumulación excesiva de grasa. El peso corporal está determinado por la masa muscular, los huesos, órganos, agua y grasa, pudiendo ser medido como el Índice de Masa Corporal (IMC), que es el peso del individuo dividido el cuadrado de su altura, siendo los valores normales entre 20 y 25 según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El IMC es la medida más útil y representativa para definir sobrepeso y obesidad, siendo la misma fórmula la que se utiliza para ambos sexos. Cuando el IMC está elevado, significa que el peso de una persona es mayor al que se considera saludable para su estatura. Se considera que una persona tiene sobrepeso cuando su IMC es mayor a 25 pero menor a 30, y que es obesa cuando el IMC es mayor a 30[(1)]. Otra medida utilizada en la práctica médica es la medición del perímetro abdominal. Un valor de perímetro abdominal mayor a 102 cm en el hombre y de 88 cm en la mujer informa obesidad de tipo visceral. Estos datos antropométricos se utilizan de forma complementaria a la hora de realizar un adecuado diagnóstico nutricional del individuo [(1)(2)].

Es posible clasificar a la obesidad en 2 tipos, "central o androide" y "periférica o ginoide". La obesidad central es conocida como "en forma de manzana", y el exceso de grasa se localiza preferentemente en la cara, tórax y abdomen. Es considerada de mayor gravedad y tiene más trascendencia clínica, ya que el tejido adiposo abdominal es metabólicamente más activo que el periférico, generando alteraciones del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, facilitando la formación de un síndrome metabólico y resistencia a la insulina, como veremos más adelante. A su vez, la obesidad central se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes[(1)(2)]. La obesidad periférica,

conocida como "forma de pera", al acumular el depósito de grasa en sectores debajo de la cintura, como cadera y muslos, sus complicaciones más frecuentes se encuentran dentro de la esfera del aparato locomotor, por sobrecarga de las articulaciones[3].

Factores que intervienen en la génesis de la obesidad

Existe un equilibrio energético determinado por la ingesta de calorías y el consumo de las mismas. Este equilibrio difiere en cada individuo y está determinado por la constitución genética, el metabolismo, la actividad física diaria, hábitos alimenticios, factores socioeconómicos y psicológicos[1][2]. Una persona con sobrepeso/obesidad es aquella que ingiere más calorías de las que consume, lo que determina una falla en el equilibrio que se mencionara anteriormente[1].

Se ha demostrado que la nutrición fetal es otro factor que ocupa un papel importante en la génesis de la obesidad, dado que una deficiente nutrición del feto durante el desarrollo intrauterino puede determinar la aparición en el adulto de obesidad, hipertensión y diabetes tipo II, de forma independiente de la herencia. Este hecho ocurre como resultado de una adaptación a la deficiencia nutricional en el desarrollo fetal. El feto adecuará el crecimiento a su baja disponibilidad de nutrientes, siendo capaz de acumular más grasa en su vida adulta[4].

Importancia del tema

A nivel mundial se ha producido un aumento en la ingesta de alimentos densamente energéticos, ricos en grasas, sal y azúcar, al tiempo que son pobres en vitaminas y minerales. A la vez, se observa un descenso en la actividad física como resultado de estilos de vida más sedentarios. Podemos considerar que los hábitos alimenticios y actividad física son consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo y a la creciente urbanización. También se debe considerar la posibilidad de que estos cambios se deban a una escasez en políticas de apoyo por parte del sector salud, agricultura, transporte y educación. La promoción y prevención de esta enfermedad requiere del trabajo y cooperación de un equipo multidisciplinario[1][2].

Su creciente aumento a nivel mundial es preocupante debido a la cantidad de patologías que están asociadas a la obesidad. Dentro de las consecuencias más comunes, se encuentran las enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares (los cuales en 2012 fueron la principal causa de defunción a nivel mundial), diabetes mellitus tipo II (DM tipo II), trastornos del aparato locomotor como la osteoartritis, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, enfermedades hepáticas asociadas al aumento del tejido graso en este órgano, dificultad respiratoria, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), algunos cánceres (endometrio, mama y colon) y en mujeres, alteraciones ginecológicas como infertilidad. Todas estas son enfermedades no transmisibles cuyo riesgo aumenta con el incremento del IMC. La obesidad infantil se asocia a mayor probabilidad de muerte prematura y discapacidad en la edad adulta, mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, HTA, DM tipo II y alteraciones psicológicos. Es importante tener en cuenta que la acción temprana de la DM tipo II es un factor de riesgo importante para la aparición precoz de pérdida de la visión y daño a nivel del sistema nervioso[1][2].

En la mayoría de los países de ingresos medianos a altos es mayor la tasa de muerte por sobrepeso y obesidad que por insuficiencia ponderal. Este dato es muy relevante si tenemos en cuenta que la población de estos países corresponden al 65% de la población mundial[1].

En la siguiente tabla (Tabla 1) adjuntamos las repercusiones de la obesidad tanto a nivel físico como psicológico y social.

Tabla 1. Principales consecuencias de la obesidad*

ENFERMEDADES	ALTERACIONES PSICOLÓGICAS	ALTERACIONES SOCIALES
Cardíacas	Baja autoestima	Problemas laborales
Hipertensión arterial	Ansiedad	Discriminación social
Diabetes mellitus tipo II	Depresión	Aislamiento
Hipercolesterolemia	Incapacidad para afrontar conflictos	Invalidez
Hiperuricemia	Introversión	
Hipertrigliceridemia		
Esteatosis hepática no alcohóloica		
Apnea obstructiva del sueño		
Cáncer		

Fuente: página web de la Organización Mundial de la Salud[1]

Epidemiología

A nivel mundial, en 2014 más de 1900 millones de personas mayores a 18 años tenían sobrepeso, de los cuales 600 millones eran obesos. La prevalencia mundial de obesidad se ha multiplicado a más del doble entre 1980 y 2014[1]. Tiempo atrás el sobrepeso y obesidad eran considerados un problema propio de los países desarrollados con altos ingresos económicos, actualmente se ha dado un aumento de ambos trastornos en los países con ingresos bajos y medianos[1]

Situación en nuestro país

De acuerdo a datos reportados por la OMS, en el año 2014 se posiciona a Uruguay como el segundo país con más sobrepeso (63.2%) y obesidad (27,6%) de Sudamérica, después de Chile. En el mismo informe se destaca que 63,3% de la población masculina uruguaya tienen sobrepeso, de los cuales 22,9% son obesos, ubicándolos en tercer lugar detrás de Chile y Argentina. Por otro lado, el 63,2% de las mujeres uruguayas tienen sobrepeso, de las cuales un 31,9% tiene obesidad, posicionándose en tercer lugar después de Chile y Surinam[5].

Se ha encontrado una relación inversa entre el IMC y el nivel educativo. Según datos obtenidos en mayo 2006 en Uruguay, los individuos con educación primaria completa tienen 49,3% de normopeso, frente a 52,2% de aquellos que completaron la educación terciaria. En sobrepeso, los participantes con educación primaria se ubican en 38,5% frente a 29,8% en los que tienen educación terciaria. En cambio, en obesidad los individuos con educación primaria presentan menor frecuencia, 12,2%, que los que tienen educación terciaria, 18%[3].

Los datos antedichos manifiestan la importancia de la creación de planes y/o estrategias tempranas de educación y promoción para la salud, con el objetivo de concientizar a la población sobre esta patología que cada vez toma mayor relevancia en la sociedad uruguaya. Tener antecedentes maternos de obesidad duplica el riesgo de ser obeso, este dato ejemplifica la compleja interacción entre la genética y el ambiente intrauterino

en la regulación hipotalámica y neuroendocrina del balance energético. Tener una madre obesa significa un riesgo alto de desequilibrio energético y debe considerarse en las estrategias de prevención. El 52% de los uruguayos obesos tienen madre obesa, según datos obtenidos en mayo 2006[3].

El conjunto de la alta tasa de sobrepeso y obesidad con la amplia cantidad de comorbilidades que presentan, genera un enorme impacto sanitario y económico para Uruguay, incrementando las necesidades de medidas preventivas, identificando a los grupos de riesgo, educando en cuanto a estilos de vida saludables y asistiendo a los estratos más vulnerables a esta epidemia[3].

Prevención

Lo principal a tomar en cuenta es la importancia de llevar a cabo un estilo de vida saludable, promover buenos hábitos alimenticios, ricos en vitaminas y minerales, reducidos en alimentos hipercalóricos y adecuados a las necesidades calóricas de cada individuo. Incentivar estilos de vida activos, recomendar a los jóvenes que realicen 60 minutos por día de actividad física y 150 minutos semanales en adultos, según la OMS. Evitar las actividades sedentarias, llevar un buen control del peso, del IMC y de la circunferencia de la cintura[1].

Centros de control y regulación del apetito y saciedad

El control del apetito y saciedad se realiza en un centro neurológico complejo, con múltiples conexiones neuronales, cuya función es enviar señales que indiquen que ya hemos saciado o, por el contrario, señales que indiquen que debemos ingerir alimentos. A su vez, es importante tener en cuenta que la ingesta no sólo es estimulada por centros nerviosos, sino que también hay estímulos sensoriales como el olor o la visión de los alimentos que influyen en la ingesta[6]. El Sistema Nervioso Central, es quien controla la ingesta de alimentos a través de múltiples conexiones neuronales, entre ellas y de las más relevantes están los centros neuronales de Propiomelanocortina (POMC) los cuales son responsables de la supresión del apetito (anorexigénicas) y por otro lado están los centros neuronales del Neuropéptido Y (NPY), el cual es el centro del apetito (orexigénico). Estos centros se encargan de mantener un balance entre el apetito y la saciedad, dependiendo de las ingestas previas y de las demandas calóricas de cada individuo en particular. Cuando se genera un desbalance, aparecen cuadros de hiperfagia/obesidad o hipofagia/desnutrición[7]

El hipotálamo presenta áreas específicas para este control. El núcleo ventromedial hipotalámico es el centro de control de la saciedad (anorexigénico); la estimulación de este núcleo además de inhibir la alimentación produce respuestas catabólicas como la glucogenólisis (degradación de glucosa a glucosa-6-fosfato, como combustible de reserva para los tejidos), disminución de la secreción gástrica y aumento de los niveles de ácidos grasos libres y glucagón (del cual ampliaremos más adelante). En contraste, el núcleo lateral es el centro del apetito (orexigénico), su estimulación produce una serie de reacciones anabólicas incluyendo el aumento de la secreción de insulina (ampliaremos más adelante), síntesis hepática de glucógeno y secreción gástrica de ácido. Neuronas en estas áreas reciben información de los órganos periféricos, al tiempo que envían información a ellos a través de la POMC y NPY[6][7]

- *Sustancias peptídicas que regulan la ingesta de alimentos*[6][8]
  - Colecistoquinina (CCK): hormona gastrointestinal. Tiene efecto de saciedad, inhibe fundamentalmente la ingesta de carbohidratos. Actúa a través del nervio vago.
  - Bombesina: hormona del aparato gastrointestinal, liberada como respuesta a la distensión gástrica. Inhibe la ingesta de alimentos.
  - Somatostatina: hormona del aparato gastrointestinal también liberada frente a la distensión gástrica. Estímulo de saciedad que actúa a través del nervio vago, al igual que la CCK.
  - Insulina: hormona pancreática. Aumento agudo de sus niveles produce hipoglicemia y estimula la ingesta de alimentos. Por el contrario, niveles crónicamente elevados de insulina, en presencia de normo o hiperglicemia, tienden a inhibir la ingesta de alimentos (ampliaremos sobre el metabolismo de la insulina más adelante).
  - Glucagón: hormona pancreática. Su liberación se produce luego de la ingesta, suprime la ingesta de alimentos (ampliaremos sobre el metabolismo del glucagón más adelante).
  - Sacietinas: glucoproteínas de acción anorexigénicas.
  - Neuropéptido Y: estimula la ingesta.
  - Factor liberador de Corticotrofina: potente poder anorexigénico.
  - Hormona liberadora de tiroglobulina (TRH): acción anorexigénica.

- *Sustancias no peptídicas que regulan la ingesta de alimentos*[6][8]
  - Norepinefrina: estimula la ingesta de alimentos.
  - Serotonina: inhibe la ingesta de alimentos. Antagoniza los efectos de la Norepinefrina.
  - Dopamina: estimula la ingesta.
  - Neurotransmisor GABA: doble acción. Al estimular el núcleo ventromedial induce alimentación. Cuando estimula el núcleo lateral produce saciedad.

Otras señales de saciedad importantes a destacar son aquellas que se pueden dividir en pre-absortivas (antes de la absorción de los alimentos) y post-absortivas (producto de la entrada de metabolitos a la sangre)[6][8]. Dentro de las pre-absortivas, la principal es la distensión gástrica, producto de la llegada de los alimentos al estómago. La velocidad del vaciamiento gástrico también envía señales de saciedad (el vaciado gástrico lento inhibe el centro del apetito), al igual que la llegada de alimentos al duodeno y yeyuno [5,7]. Las señales post-absortivas generadas por los nutrientes absorbidos, informan al hipotálamo el grado de acumulación de tejido adiposo. Niveles altos de ácidos grasos libres, aminoácidos y glicerol son señales de saciedad[6][8]

Consideramos importante remarcar que el hipotálamo también participa en la termorregulación, modificando la producción de calor a través de sensores de la grasa parda. Por lo tanto, todo este sistema ya mencionado, no sólo regula la ingesta de alimentos sino también el destino metabólico de ellos. Nuestra ingesta y metabolismo se encuentran adaptados para mantener un estado nutritivo constante en la medida que dispongamos de los alimentos suficientes[4][6]

Bases moleculares de la obesidad

Con respecto al enfoque bioquímico de la obesidad, propósito fundamental del presente trabajo, consideramos pertinente recordar (como mencionamos previamente) la presencia de mecanismos que vinculan fuertemente a la obesidad con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo II, así como con el resto de patologías asociadas que conforman el síndrome metabólico. En la actualidad, la obesidad ha sido identificada como un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado, situación que ocurre en el tejido adiposo blanco, el cual estimula la producción de mediadores pro-inflamatorios y los consiguientes mecanismos de señalización como respuesta. Por lo tanto, se afirma la existencia de una íntima asociación entre las vías inflamatorias y las vías metabólicas[9]. Es de suma importancia lograr dilucidar las conexiones existentes, el reconocimiento de moléculas clave, para dar lugar al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos relacionados con la inmunidad y el metabolismo, con el objetivo de aminorar la evolución de los procesos inflamatorios[9].

Introducción al metabolismo de la insulina

La insulina es una hormona peptídica secretada por el páncreas. El páncreas según un criterio de secreción es un órgano mixto; tiene una porción exócrina y otra endócrina. La porción exócrina libera enzimas digestivas que se vuelcan al tubo digestivo. La porción endócrina libera hormonas. El sector endócrino del páncreas está constituido por agrupaciones de células denominadas islotes de Langerhans. Estos islotes están conformados por distintos tipos celulares, cada uno de los cuales segrega una hormona distinta[10]. En estos islotes existen células del tipo α (alfa) que segregan hormona glucagón, células β (beta) que segregan insulina, células *δ (delta)* que producen somatostatina, células *F* que producen polipéptido pancreático que inhibe las secreciones exócrinas del páncreas, y células *G* que producen la hormona polipeptídica gastrina que estimula la producción de ácido clorhídrico en las células parietales del estómago[10].

Todas estas hormonas se liberan frente a un estímulo específico (Tabla 2).

Tabla 2. Células que componen el Islote de Langerhans (páncreas endócrino), hormonas secretadas y sus principales acciones

CÉLULA	ESTIMULO PARA LA SECRECIÓN	ACCIÓN
Alfa	Glucagón	Hiperglucemiante
Beta	Insulina	Hipolucemiante
Delta	Somatostatina	Inhibe la secreción de la hormona de crecimiento GH, Glucagón e insulina
Célula F	Polipéptido pancreático	Inhibe la secreción exocrina del páncreas
Célula G	Gastrina	Estimula las células parietales al producir HCl

Fuente: La tabla fue diseñada a partir de[10].

El estímulo necesario para estimular la secreción de insulina por parte de las células *β* es el aumento de la glucemia (cantidad de glucosa en sangre), ya que su acción es hipoglucemiante. Por otra parte, el estímulo adecuado para activar la secreción de glucagón por parte de las células *α* es el descenso de la glucosa plasmática, ya que su acción es hiperglucemiante. Ambas hormonas se liberan ante estímulos opuestos y tienen función antagónica lo que conlleva a un equilibrio dinámico denominado homeostasis de la glucosa[10].

La dieta es la principal fuente de glucosa, sin embargo entre ingestas la glucemia se mantiene

por la degradación de glucógeno almacenado en el hígado y por la formación de glucosa a partir de sustratos pasibles de ingresar a la gluconeogénesis. El glucógeno almacenado a nivel hepático habitualmente es suficiente para mantener la glucemia en rango durante aproximadamente 8 a 10hs, dependiendo de las necesidades energéticas del individuo. Los niveles de glucosa en sangre en condiciones de ayuno (salvo situaciones patológicas) se mantienen en rangos que van desde los 70 mg/dL a 100 mg/dL. En el correr del día, la glucemia puede tomar otros valores que van desde los 70 mg/dL a 150 mg/dL. Cuando la cantidad de azúcar en sangre está alterada se desencadenan los mecanismos de autorregulación para llevar la glucemia a los valores antes mencionados[10].

Glucosa

La glucosa es un monosacárido, más precisamente una aldohexosa, dado que su estructura está conformada por seis átomos de carbono y posee un grupo funcional carbonilo unido a un extremo de la molécula, que forma un grupo aldehído. Ingresa al organismo cuando ingerimos en los alimentos polímeros de glucosa como el almidón, oligosacáridos, tri o disacáridos, como por ejemplo la sacarosa. Una vez dentro del tubo digestivo, estos polímeros se degradan a monosacáridos[10].

La glucosa y otros monosacáridos como la fructosa, ingresan a las células mediante dos familias de proteínas transportadoras de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los GLUT forman parte de una gran familia de proteínas de membrana que comparten secuencias primarias aminoacídicas, que determinan estructuras secundarias y dominios que son los responsables de las características funcionales de la proteína, tales como la especificidad por uno o más glúcidos, su distribución tisular, ubicación celular y regulación de su actividad por hormonas. Todos estos receptores se encargan de llevar la glucosa al interior celular por difusión facilitada, y hay 14 tipos que van desde GLUT-1 a GLUT-14[11]

Según la similitud de la secuencia aminoacídica primaria de estos receptores, la familia de los GLUT se puede dividir en tres subfamilias[11]

a. Familia de la Clase I: Conformada por GLUT-1, 2, 3 y 4
b. Familia de la Clase II: Constituida por los GLUT-5, 7, 9 y 11
c. Familia de la Clase III: Formada por los GLUT-6, 8, 10, 12, 13 y 14

A continuación nos referiremos a los GLUT pertenecientes a la familia de la Clase 1 ya que son los más abundantes en nuestro organismo y son los que intervienen en la homeostasis de la glucosa[11]

Receptor GLUT-1

Este GLUT-1 es un receptor ubicuo que posee una afinidad intermedia por la glucosa y es capaz de transportarla al interior de las células prácticamente a cualquier concentración que se encuentre en el plasma, por lo que se considera como un transportador basal de glucosa. Esto es de vital importancia en células que requieren un suministro constante de glucosa para la producción de energía[11][12]. Trabajos recientes intentan desarrollar inhibidores específicos para GLUT-1, para disminuir la entrada de glucosa a la célula, pero estos inhibidores no han sido probados *in vivo*[13].

Receptor GLUT-2

El GLUT-2 es un transportador de glucosa de baja afinidad que se expresa en el hígado, riñón, células β de los islotes de Langerhans y en la membrana basolateral de las células epiteliales del intestino delgado[11]. Se le atribuye la propiedad de "glucosensor" en las células que lo poseen, en especial en hígado y célula β pancreática[12]. Con una baja concentración de glucosa en plasma, GLUT-2 no es capaz de transportar glucosa al interior de la célula β y por ende, la secreción de insulina es muy baja. Sin embargo, en el período postprandial, cuando se incrementa la concentración plasmática de glucosa en suficiente magnitud para poder ser transportada al interior de la célula β, la generación de ATP producto del metabolismo de la glucosa es capaz de estimular la liberación de insulina. En este caso, el GLUT-2 actúa como un regulador que sólo permite la entrada de glucosa cuando está lo suficiente elevada en plasma como para requerir la liberación de insulina[11].

GLUT-2 es un transportador de tipo bidireccional que puede transportar glucosa desde la sangre al tejido o desde el tejido hacia la sangre, funcionando como sensor de la concentración plasmática de glucosa y permitiendo su intercambio entre la sangre y el hepatocito, dependiendo de la condición alimentaria predominante en el momento[12].

Receptor GLUT-3

El GLUT-3 es un transportador de glucosa de alta afinidad. Se encuentra a nivel encefálico, y su elevada afinidad por la glucosa permite explicar por qué frente a una disminución de la glucemia, los órganos nobles tales como el cerebro, mantienen un aporte de glucosa tal que le permite cumplir con sus requerimientos[12].

Receptor GLUT-4

El GLUT-4 es un receptor insulino dependiente que se encuentra en una vesícula intracelular y frente al estímulo adecuado se transloca hacia la membrana para la captación de glucosa. Se encuentra principalmente en el tejido muscular y adiposo[14]. Cuando los niveles de glucemia aumentan, el páncreas comienza a captar glucosa a través de los receptores GLUT-2 de baja afinidad; esto significa que las células pancreáticas captan glucosa, sólo cuando esta se encuentra en exceso, como ocurre en el período postprandial. La captación de glucosa por parte de las células pancreáticas conlleva al estímulo de las células β quienes liberarán insulina. La insulina, una vez en el torrente sanguíneo se unirá a los receptores de insulina presentes en tejidos tales como el músculo y el tejido adiposo[14].

Los transportadores de glucosa dependientes de sodio (SGLT) se expresan principalmente en epitelios que se encargan de absorber y reabsorber la glucosa, aprovechando el transporte de sodio a favor de su gradiente de concentración. Hasta el momento se conocen 6 isoformas de SGLT y aún no se conoce la función o localización exacta de todas ellas. Las variantes 1 a 4 son las mejor caracterizadas[11].

El **SGLT-1** se expresa a nivel de íleon y es específico para la absorción de glucosa y galactosa en las células epiteliales del ribete en cepillo[11].

El **SGLT-2** se encuentra en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, su función principal es la reabsorción de sodio y glucosa a nivel renal bajo. Inhibidores de SGLT-2 han sido probados para modular el riesgo cardiovas-

cular de la hiperglucemia, con resultados que muestran que el tratamiento con estos inhibidores mejoran la hiperinsulinemia, el aumento de peso, la presión arterial y la adiposidad localizada visceral; pero generan un aumento de la lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL)[15].

El **SGLT-3** tiene baja afinidad por la glucosa y puede actuar como un sensor de glucosa[11].

SGLT-4 es capaz de transportar casi todos los monosacáridos de la dieta a través del epitelio intestinal o del epitelio tubular renal[11].

Receptor de insulina y mecanismo de acción

El receptor de insulina es un receptor transmembrana con actividad tirosin-quinasa. Posee dos subunidades α que son transmembranales y poseen dominio extracelular y dos subunidades β que son transmembranales y tienen un dominio intracelular (Figura 1)[16][17].

La insulina se une al receptor por la porción extracelular (subunidad α), dicha unión promueve un cambio conformacional que conlleva a la activación tirosín-quinasa del receptor y a la auto-fosforilación de las colas citoplasmáticas de las subunidades β [16][17]. Esta fosforilación atrae proteínas de dominio SH2 que activarán dos vías de señalización; una dependiente de la proteín-quinasa B (PKB) que conlleva a la translocación del receptor GLUT-4 desde su vesícula intracelular hacia la membrana y otra que estimula la expresión de genes mediante la activación de la vía RAS-RAF-MAPK. Es por esto que la insulina es una hormona anabólica y mitógena[16][17].

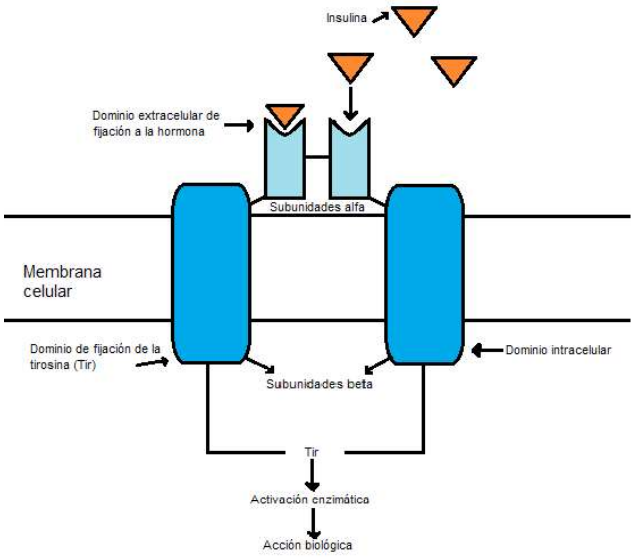

Figura 1. Receptor de la insulina

Fuente: Se esquematiza la estructura molecular del receptor de insulina, con sus cuatro subunidades. Las subunidades alfa, de dominio extracelular permiten la unión a la hormona insulina, mientras que las beta de dominio intracelular participan en la activación de vías de señalización.

Una vez en la membrana, GLUT-4 comienza a interiorizar glucosa a la célula muscular y al adipocito donde posteriormente, según las necesidades energéticas será utilizada como sustrato en la glucogenoneogénesis, síntesis de ácidos grasos, vía de las pentosas fosfato (anabolismo) o en la glucólisis (catabolismo). Cuando los niveles de glucemia descienden a rangos de normalidad, el receptor GLUT-4 se retira de la membrana y nuevamente es interiorizado a una vesícula subplasmalémica a la espera de un nuevo estímulo para su translocación[17].

Acciones de la insulina

Como se mencionó anteriormente, la insulina es una hormona peptídica secretada por las células β pancreáticas. Una vez liberada dicha hormona se une a su receptor generando la activación de

varias vías de señalización intracelular [16]. Éstas cascadas de señalización se inician con la fosforilación de receptor en residuos de tirosina, generando procesos de fosforilación/desfosforilación de kinasas de serina/treonina y tirosina, cuya función principal será la de trasmitir las señales de la insulina que intervienen la regulación de los procesos metabólicos dentro de la célula. Esta serie de sucesos tienen como resultado final el cumplimiento de las funciones biológicas[16][18].

Como dijimos anteriormente, esta hormona se encarga del almacenamiento y liberación de energía en el ciclo alimentación-ayuno, actuando sobre distintos órganos blancos generando varios efectos[16]. Esta hormona cumple un rol fundamental al estimular la captación y almacenamiento de glucosa en músculo y tejido adiposo mediante la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática. En hígado y músculo, la insulina estimula la síntesis de glucógeno e inhibe su degradación.

A través de estos mecanismos es que se logran mantener las concentraciones de glucosa en un rango normal, considerándose ésta por lo tanto la principal función de la insulina[18]. La insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y los lípidos mediante la activación de la vía PI3K (fosfatidilinositol-3-kinasa), mientras que la síntesis de proteínas son mediados por la activación de la vía de las kinasas activadas por mitógenos (MAP kinasas)[16].

A continuación se nombran algunas funciones de la insulina:

- Estimular la glucólisis (metabolismo oxidativo de la glucosa). El ingreso de glucosa al hígado aumenta debido al estímulo que ejerce la insulina sobre las enzimas glucoquinasas, fosfofrutoquinasa-1 y la piruvato quinasa, enzimas fundamentales en el metabolismo oxidativo de la glucosa[16][18].
- Inhibe la gluconeogénesis hepática[16][18].
- Actúa estimulando la lipoproteinlipasa y la triglicérido sintasa, generando la captación y almacenamiento de grasas en el tejido adiposo[16][18].
- Inhibe la lipasa lipolítica, provocando la inhibición de la lipolisis en tejido adiposo[16][18].
- Tiene efectos sobre la captación y retención de iones, interviniendo en el metabolismo hidroelectrolítica[16][18].
- Estimula la síntesis y la inhibición de la degradación de proteínas[16][18].
- Tiene efectos sobre la expresión génica (transcripción) y en el recambio del ARNm[16]
- Actúa estimulando la proliferación, crecimiento y diferenciación celular a través de sus efectos mitogénicos[18].

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) hace referencia a una serie de anormalidades o desórdenes metabólicos que en conjunto se consideran factores de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares[19]. Entre estos factores, se encuentran en primer lugar la obesidad; el SM se ha relacionado íntimamente con la obesidad central[20]. Otros factores que contribuyen al posible desarrollo del mismo son la hipertensión, resistencia a la insulina, que lleva a una elevación de glucemia en ayunas, aumento en la concentración de triglicéridos y a una disminución del colesterol HDL[19].

En la Figura 2 se muestran un esquema de los criterios diagnósticos considerados por la IDF

(International Diabetes Federation) para el diagnóstico de síndrome metabólico[19]. Si bien son varias las definiciones que se utilizan en Uruguay, los expertos intenacionales y nacionales se basan en las definiciones de la IDF (International Diabetes Federation)[19][20].

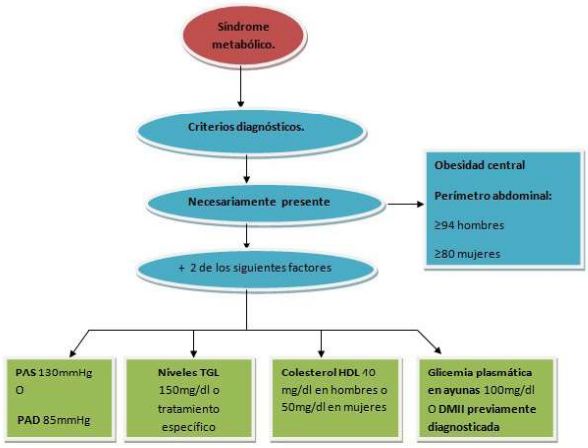

Figura 2. Criterio de diagnóstico de síndrome metabólico

Fuente: Esquema de los criterios diagnósticos considerados por la IDF (International Diabetes Federation) para el diagnóstico de síndrome metabólico[19].

Etiopatogenia del síndrome metabólico

Se define como un defecto en la respuesta normal de los tejidos diana a la insulina, entre los que se encuentra el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. Esta resistencia a la insulina genera incapacidad para inhibir la producción de glucosa en el hígado, que conlleva al desarrollo de glucemia en ayunas elevada, elevación de la glucemia postprandial por incapacidad del músculo en la captación de la glucosa y aumento de ácidos grasos libres en sangre por incapacidad del tejido adiposo en inhibir la lipoproteína lipasa. Desde el punto de vista bioquímico, se observa una disminución en la fosforilación de tirosina y del receptor de insulina y proteínas IRS, en los tejidos periféricos que afecta la señalización de la insulina y reduce la concentración del transportador de glucosa GLUT-4 en la superficie celular[19][20].

¿Pero cómo puede la obesidad incidir en el desarrollo de la resistencia a la insulina?

Se ha observado que la grasa visceral (obesidad tipo central), se encuentra involucrada en este proceso, inclusive, sería la responsable de esta resistencia, produciendo alteraciones de los metabolismos glucídico y lipídico, además de hipertensión arterial, activación inflamatoria y pro-trombótica.

La unidad funcional del tejido adiposo se denomina adipocito, siendo ésta una célula almacén, donde se realiza la síntesis de ácidos grasos (proceso conocido como lipogénesis) y se almacenan en forma de triglicéridos durante períodos de abundancia energética, para luego movilizarse a través de la vía lipólisis y poder suplir períodos de déficit calórico. Además, se ha demostrado que es una célula capaz de sintetizar y liberar grandes cantidades de moléculas cuya naturaleza pueden ser lipídica o proteica[21].

En condiciones normales, el tejido adiposo blanco (a diferencia del tejido adiposo pardo, que se encarga de la termogénesis) se encuentra involucrado en el desarrollo de sustancias químicas que son necesarias para la diferenciación de estas células, siendo necesarios factores de transcripción como el C/EBP/CCAAT/enhacer-binding proteins, SREBP-1, PPAR, entre otros. En la regulación de este proceso también son importantes las señales hormonales y nutricionales que afectan de manera positiva o negativa la diferenciación adipocitaria, así como los componentes in-

volucrados en la interacción célula-célula o en la matriz celular. Dentro de estas sustancias, cuyos efectos pueden ser endócrinos, parácrinos y autócrinos, se encuentran la leptina, adiponectina, angiotensinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno, factor de necrosis tumoral (TNF-α), entre otras (de las cuales profundizamos más adelante). La evidencia actual indica que en condiciones normales existe un mayor número de agentes inductores que de inhibidores y que el más potente inductor es el PPAR2 así como que el mayor inhibidor resulta ser el TNF-α[21].

Sin embargo, lo que ocurre en la obesidad, donde la grasa visceral es superior a la de una persona no obesa, es que todas estas sustancias mencionadas anteriormente se encuentran aumentadas, con excepción de la adiponectina que se encuentra disminuida. La función de esta hormona es estimular la oxidación de los ácidos grasos en el músculo, conduciendo así a una disminución de la masa lipídica. Se ha determinado que la concentración de esta hormona suele ser muy elevada en personas delgadas, pero no tan alta en obesos, promoviendo una menor oxidación de ácidos grasos en estos pacientes. Se ha visto que los niveles de esta hormona son inversamente proporcionales al IMC y el porcentaje de masa corporal. Esta hormona, a su vez, provoca una disminución en el flujo de ácidos grasos hacia el hígado y el contenido total de triglicéridos hepáticos, y también disminuye la producción de glucosa en el hígado, causando un aumento de sensibilidad a la insulina, además de tener efectos anti-ateroescleróticos y antiinflamatorios. En la obesidad visceral todas estas funciones se encuentran alteradas debido a la disminución en la concentración de esta hormona[20][21]. Se postula que esta disminución, denominada hipoadiponectinemia, juega un rol importante en la etiopatogenia del síndrome metabólico y que se debe a una mayor metabolización hormonal más que a una disminución de su producción. De todos modos, el TNF-α, que se encontrará aumentado en la obesidad, inhibe la expresión de la adiponectina[21].

Recientemente se ha investigado que los niveles de 25-hidroxivitamina-D tienen relación con el síndrome metabólico. La gran mayoría de los estudios transversales que han tenido como objetivo estudiar esta relación, revelan que aquellos pacientes con síndrome metabólico presentan frecuentemente déficit de vitamina D. No obstante, aún no es posible admitir una relación entre el déficit de vitamina D y la posibilidad de desarrollar síndrome metabólico en un futuro, los expertos afirman la necesidad de realizar más estudios de tipo prospectivo[22].

Prevalencia

El síndrome metabólico es considerado un problema común a nivel mundial. En los últimos años varios estudios realizados en Latinoamérica han demostrado un incremento de la prevalencia de síndrome metabólico conforme aumenta la edad de la población[23].

La prevalencia de síndrome metabólico en la población del cono sur de Latinoamérica es de 37,4%, con un predominio en las mujeres (40%) con respecto a los hombres (34,5%) según datos aportados en el 2015 por el Centro de Excelencia en Salud Cardiovascular para el Cono Sur (CESCAS). Puntualmente, en Uruguay el 35,1% de los que participaron en el estudio presentaron síndrome metabólico, un 36,7% obesidad mientras que un 57,6% tienen obesidad central[24].

Tejido adiposo

El tejido adiposo es la principal reserva energética del organismo. En la actualidad, se considera un órgano con función endócrina por su capacidad de secretar diversas sustancias implicadas en varios procesos, incluida la obesidad[25]. Como dijimos anteriormente, existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo pardo o marrón encargado de la termogénesis y el tejido adiposo blanco. Este último encargado del almacenamiento de energía en forma de grasa y de secretar citoquinas como IL1 y IL6, citoquinas vinculadas a la regulación de la presión arterial y la respuesta inmune[26].

El tejido adiposo blanco es el encargado de sintetizar y secretar citoquinas, proteínas responsables de la comunicación intercelular. Dentro de las más importantes se encuentran: la leptina (hormona vinculada a la conducta alimentaria), la adiponectina, la resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), la interleucina-6 (IL-6), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)[26].

Se ha identificado el papel del tejido adiposo en numerosas funciones además de las ya mencionadas, entre las que se destacan su capacidad de termorregulación, el mantenimiento del balance energético, el metabolismo de lípidos y glucosa, la regulación de la función hormonal y reproductiva, de la presión arterial y de la coagulación sanguínea[25]. Paralelamente, el tejido adiposo cumple un rol fundamental sobre las cascadas inflamatorias, procoagulantes, antifibrinolíticas y vasoactivas[26].

Tejido adiposo y obesidad

En el tejido adiposo de pacientes obesos podemos encontrar un aumento de tamaño y en el número de adipocitos. A mayor tamaño, el adipocito se vuelve más insulino-resistente, la lipólisis se encuentra estimulada liberando ácidos grasos libres a la circulación y provocando la acumulación de triglicéridos en órganos como el corazón, musculo, hígado y células pancreáticas β, generando resistencia a la insulina. En pacientes obesos se registra un aumento de la resistencia a la insulina, al estar aumentada la producción de TNF-α y resistina, mientras que la secreción de adiponectina se encuentra disminuida[26].

Lipoinflamación

Cuando existe un balance positivo de energía, el excedente se acumula en el tejido adiposo subcutáneo a través de la proliferación y diferenciación de los pre-adipocitos (hiperplasia)[27]. Cuando se traspasa el umbral de almacenamiento del tejido celular subcutáneo o éste es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía, aumentan los depósitos de grasa visceral, la cual tiene menos capacidad adipogénica, ocasionando que los adipocitos crezcan por aumento de su tamaño (hipertrofia). Este último proceso se ha relacionado con una desregulación en el tejido adiposo que conlleva posteriormente a un remodelamiento de su estructura[27].

En el contexto de la obesidad, ha sido demostrado que en un 70-80% de los individuos se produce un remodelado del tejido adiposo a nivel estructural y funcional que provoca una reacción inflamatoria aguda. Cuando la misma no logra resolverse correctamente se desencadena un estado inflamatorio crónico de bajo grado a nivel lo-

cal con repercusiones sistémicas conocida como lipoinflamación[27].

En las primeras etapas de hipertrofia del tejido adiposo aparecen zonas de hipoxia, las cuales promueven la secreción de citoquinas pro-inflamatorias tales como factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), matriz de metaloproteinasas (MMP2 y MMP9), IL-6, PAI-1, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y leptina, siendo el incremento de la hipoxia la que aumenta a su vez, la secreción de estos componentes. Asimismo, estas zonas escasamente oxigenadas ocasionan la muerte celular de los adipocitos periféricos, lo que se manifiesta en un aumento de la reacción inflamatoria[27].

Si bien es el adipocito el elemento crucial en los cambios y remodelado, los macrófagos presentes en el tejido adiposo obeso desempeñan un papel fundamental, existiendo distintos tipos según sus actividades o funciones que pueden diferenciarse en dos clases según la expresión de antígenos específicos. En el contexto de sobrealimentación y obesidad ocurre el fenómeno de "cambio fenotípico" (phenotypic switch), que representa una transformación en el estado de polarización de los macrófagos desde un estado anti-inflamatorio inducido por los M2, la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1 pro-inflamatoria. Esta infiltración masiva de macrófagos M1 es secundaria al incremento de la secreción de la proteína quimioatrayente de macrófagos (MCP-1), la cual es inducida por el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB)[27].

A su vez, los macrófagos infiltrados son responsables de la secreción de sustancias pro-inflamatorias y concretamente de más del 50% del TNF-α desde el tejido adiposo[27]. Se ha observado que los macrófagos contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica en pacientes obesos, mientras que una pérdida de peso reduce la infiltración de macrófagos y la expresión de factores relacionados con inflamación[27].

Es importante destacar que existe un aumento de los niveles circulantes no sólo de citoquinas proinflamatorias como TNF-D e IL6, sino también de proteínas de la fase aguda como la proteína C reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. De hecho, se ha observado una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva, IL-6, inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), moléculas de adhesión (P-selectina, ICAM, VCAM- 1) y factores quimiotácticos (MCP-1), los que favorecen la adhesión, migración y acumulación de monocitos y linfocitos T en el espacio subendotelial[21].

Existen otros mecanismos capaces de activar las vías inflamatorias:

- Por estrés intracelular, como resultado del aumento del funcionamiento inducido por la obesidad, lo cual tiene como consecuencia cambios en la arquitectura, aumento en la síntesis de proteínas y lípidos en el tejido adiposo[21].
- Por exceso de producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las mitocondrias, como consecuencia del incremento en el aporte de glucosa y ácidos grasos al tejido adiposo. El aumento en la captación de estos sustratos por las células del endotelio genera, a su vez, un aumento en la producción de radicales superóxido en la mitocondria que ocasiona daño oxidativo, elevación en los niveles de citoquinas inflamatorias y activación de las cascadas de señalización inflamatoria dentro de la célula endotelial. Concentraciones elevadas de

glucosa y ácidos grasos estimulan la producción de estrés oxidativo y activan factores de transcripción que regulan la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias[21].

Leptina

La leptina es una hormona peptídica compuesta por 146 aminoácidos descubierta en el año 1994[28]. Esta hormona es secretada a la sangre fundamentalmente por el tejido adiposo blanco, en menor medida por la placenta, células estelares del hígado, estómago y células epiteliales del tejido mamario[29][31].

Se considera a la leptina como una hormona vinculada a la conducta alimentaria, a la inmunidad, al participar en la respuesta inflamatoria y en la homeostasis de la energía[29][31]. Esta hormona presenta un receptor de membrana con varios tipos de isoformas que comparten el mismo sitio de unión a la leptina pero que se diferencian por el tamaño de su dominio intracelular: corto (Ob-Rs) y largo (Ob-Rb o LepRb). La leptina actúa uniéndose a uno de estos receptores, según la locación de este dependerá la función que se llevara a cabo[32]. La unión de la leptina al receptor Ob-Rb provoca cambios conformacionales en éste, generando la activación de la JAK2 y la fosforilación de residuos específicos de STAT3, que forman dímeros de proteína fosforilada y entran al núcleo modificando la expresión de genes diana[28][30]. De esta manera, la unión de la leptina al receptor Ob-Rb interviene en la regulación del apetito. Como el receptor Ob-Rb se localiza en el hipotálamo, algunos autores consideran este órgano como el órgano diana principal de la leptina. A nivel del tejido periférico se encuentra el receptor Ob-Rs, algunas localizaciones principales son tejido adiposo, testículos, pulmón, músculo esquelético, riñón, islotes pancreáticos, hígado y células hematopoyéticas[28][30]. La unión a estos receptores se ha relacionado con la regulación de la cantidad de hormona libre[30].

Entre las funciones de la leptina, se destaca su intervención de forma directa en el sistema inmune al actuar en la respuesta inflamatoria. Esta hormona estimula la fagocitosis, producción de citoquinas, proliferación de células T CD4 y la hematopoyesis (Tabla 3)[29][30].

Tabla 3. Principales funciones de la leptina

FUNCIONES DE LA LEPTINA	
Ingesta	Secretada en respuesta a la alimentación suprimiendo así el apetito a través de la acción del hipotálamo, tras la ingesta de alimentos.
Metabolismo	Disminuye los niveles de glucosa sin modificar los de insulina. Asimismo, incrementa la sensibilidad a esta hormona.
Gasto energético	Activa el mismo a través de la perdida de grasa.
Angiogénesis	Potencia la generación de nuevos vasos sanguíneos, pero como contraparte, posee una gran capacidad para elevar la presión arterial.
Inmunidad/ inflamación	Contribuye a modular las células T periféricas conduciendo a mayores niveles de este tipo de células. También aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias.
Reproducción	Antagoniza el efecto de los factores de grecimiento IGF-I, TGFb en la esteroidogénesis del ciclo menstrual. También contribuye a la implantación y desarrollo embrionario temprano.
Absorción intestinal	Ayuda a la regulación en la absorción intestinal de galactosa, por lo que en sujetos obesos, con resistencia a la leptina, hay un aumento de la absorción de éste glúcido.

Fuente: la tabla fue diseñada a partir datos obtenidos de[29][32].

En los últimos años se han realizado trabajos que sugieren la participación de la leptina en el

proceso de angiogénesis, en el inicio de la pubertad en niños y en trastornos del sistema reproductor. Sin embargo estos roles aún están en estudio y por el momento se desconoce su mecanismo[31].

En cuanto a los factores que influyen en la secreción de leptina, se considera que el sexo tiene un rol fundamental. Varios trabajos han demostrado que las mujeres presentan niveles de leptina más elevados que los hombres, este hecho se le atribuye como una respuesta a los niveles circulantes de estrógenos. Además, es necesario considerar que las mujeres tienen mayor proporción de tejido adiposo que los hombres, por lo tanto tendrán más cantidad de tejido adiposo blanco secretor de leptina[28][29][31].

La concentración de leptina se considera uno de los principales reguladores del peso corporal, las concentraciones elevadas actúan como una señal del balance de energía comunicando la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo hacia el hipotálamo, una vez allí provoca la pérdida del apetito y se incrementa el gasto de energía. Cuando los niveles de leptina están descendidos el apetito se incrementa y el gasto de energía se reduce[28][31][33].

En el hipotálamo los centros neuronales contienen receptores para insulina y leptina, estos expresan neuropéptidos que controlas las respuestas anorexigénicas (alfa-MSH, hormona melano-estimulante, péptido derivado de la POMC, propiomelanocortina y CART) y orexigénica (neuropéptidos Y, NPY, péptido relacionado con la proteína Agouti, AgRP, orexinas, hormona concentradora de melanina MCH)[28][30]. En los individuos obesos este mecanismo falla, los niveles elevados de leptina no inducen una disminución del apetito, ni un aumento del gasto de energía por lo que se considera que existe una resistencia a la acción de la leptina. Trabajos realizados han demostrado una fuerte asociación en el IMC y los niveles séricos de leptina, considerando el IMC como un gran predictor de los niveles de leptina[34].

Investigaciones realizadas en ratones ob/ob

En un trabajo de investigación clásico en esta temática se utilizaron ratones C57BL/6J como un modelo de obesidad. La obesidad en ratones C57BL/6J se caracteriza por la hipoxia del tejido adiposo y la infiltración de células T citotóxicas[35]. En esta investigación, se trabajó con ratones ob/ob, los cuales presentaron supresión del gen de la leptina, y ratones del grupo DIO, a los que se les suministró una dieta rica en grasas. Como resultado, los ratones del grupo ob/ob presentaron hiperinsulinemia, 3-4 veces mayor porcentaje de grasa corporal que ratones control, niveles elevados de MCP-1 y TPAI-1, niveles menores de adiponectina, mayor resistencia a la insulina y mayor expresión génica de HIF-1 alfa y HIF-2 alfa, y GLUT-1 (Figura 3)[35].

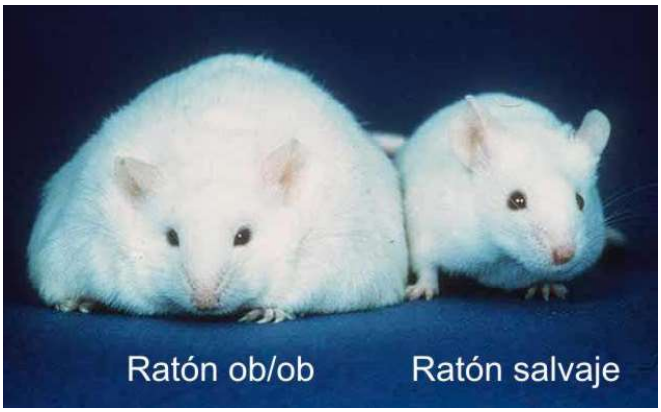

Figura 3. Imagen de ratón que no produce leptina

Fuente: Ratón ob/ob con respecto al normal, donde se observa la diferencia de tamaño entra ambos (Figura obtenida de wikipedia: ob/ob mouse, disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Ob/ob_mouse)

Adiponectina

Como mencionamos previamente, la adiponectina, es una citoquina, es decir una proteína secretada en condiciones fisiológicas normales exclusivamente por el tejido adiposo blanco. Entre sus múltiples funciones se destacan la regulación del metabolismo energético (como ya fue mencionado), la estimulación de la oxidación de ácidos grasos, la reducción de triglicéridos plasmáticos y la modulación del metabolismo de la glucosa a través de la sensibilidad generada a la insulina[36]. La estructura básica que presenta esta proteína, consta básicamente de un trímero, es decir, tres monómeros unidos mediante un dominio globular. Se ha demostrado que la forma glicosilada de esta estructura presenta mayor actividad de sensibilización a la insulina en comparación a la forma no glicosilada. Se ha demostrado además que el dominio globular contribuye en la estimulación de la oxidación de ácidos grasos a nivel del tejido muscular. A su vez, se ha visto que los trímeros pueden asociarse en grupos de a cuatro a seis mediante un dominio de colágeno, formando oligómeros, contribuyendo a la activación de la señalización a través de factor de transcripción nuclear NF-Kb[36]. Es de suma importancia destacar que la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina contribuyen a la estimulación de su expresión génica[37].

Se ha visto que la adiponectina circula en el plasma en concentraciones entre 5 y 30 µg/mL y representa el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas. Pese a esto, su concentración plasmática es 3 veces superior a la mayoría de las hormonas. La secreción de adiponectina muestra una pulsatilidad mostrando variaciones diurnas, disminuyendo en la noche y aumentando temprano por la mañana[37].

Entre sus numerosas funciones, cabe destacar su mecanismo de insulino sensibilizador, ya que se ha reportado la existencia de una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la resistencia a la acción de la insulina, y por otra parte, se han detectado niveles bajos de adiponectina en diversas enfermedades, entre éstas la obesidad (inclusive en sus etapas más precoces), diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial y síndrome metabólico. Con respecto a este mecanismo, se ha observado que la adiponectina aumenta la transducción de señales del receptor de insulina. En el caso de la patología de la obesidad, se ha visto que el aumento de triglicéridos en los tejidos interfiere con la activación de fosfoinositol-3-quinasa (enzimas que participan del mecanismo de señalización celular en numerosos procesos) por la insulina y por ende la translocación de GLUT4 a la membrana que capta glucosa[37]. Es de suma importancia destacar que se ha observado que esta hormona tiene efectos biológicos protectores contra episodios aterogénicos, debido a sus múltiples funciones en esta esfera, ya que reduce la adhesión de monocitos al endotelio vascular, inhibe la expresión de los receptos "alternativos" (scavenger) de LDL en los macrófagos, también inhibe la proliferación y migración de las células musculares lisas que se encuentran en la pared arterial[37]. A su vez, a nivel del músculo esquelético, la adiponectina aumenta la expresión de ciertas moléculas que contribuyen en el trasporte, la oxidación y la obtención de energía a partir de ácidos grasos. Todo esto conlleva a un aumento en el consumo de ácidos grasos y a una disminución de triglicéridos. Esta disminución en el contenido muscular de triglicéridos producida por la adiponectina, contribuye a mejorar la transducción de señales del receptor de insulina, proceso que se encuentra alterado en la obesidad[37][38].

Por otra parte, la adiponectina aumenta la oxidación muscular y hepática de ácidos grasos, además de disminuir la gluconeogénesis y aumentar la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. Aquí es crucial la presencia de la adiponectina activa PPARα, que es estimulada por la adiponectina, expresándose en células con alta capacidad para la oxidación de ácidos grasos como los hepatocitos, eritrocitos, células del musculo esquelético, entre otras. A nivel del hígado, la activación de la adiponectina induce la expresión de proteínas encargadas del transporte de ácidos grasos y de enzimas que participan de la beta oxidación de estos. Estos datos sugieren que el papel de la adiponectina aumentando la oxidación de ácidos grasos y el gasto de energía, llevaría a una disminución en el contenido muscular y hepático de triglicéridos y por ende, incremento en la sensibilidad de insulina (Figura 4)[38].

Como fuera mencionado, es de suma importancia remarcar que las concentraciones plasmáticas de la adiponectina se reducen en individuos con sobrepeso y obesidad, ya que en estos sujetos, su secreción está disminuida. Importa remarcar que esta hormona al ser estimulada por la insulina e inhibida por el TNF-α, la resistencia a la insulina que se observa comúnmente en estos pacientes y el incremento en la expresión de TNF contribuyen en la reducción de la concentración de dicha hormona. Además, junto con lo anteriormente dicho, la concentración de adiponectina en plasma se correlaciona negativamente con el IMC y también con la concentración de triglicéridos[37]. A su vez, en la obesidad, se ha observado una reducción en la actividad tirosin-quinasa del receptor de la insulina, que, interesa destacar, dicha actividad aumenta y se recupera por completo en pacientes obesos que llegan al normopeso[37].

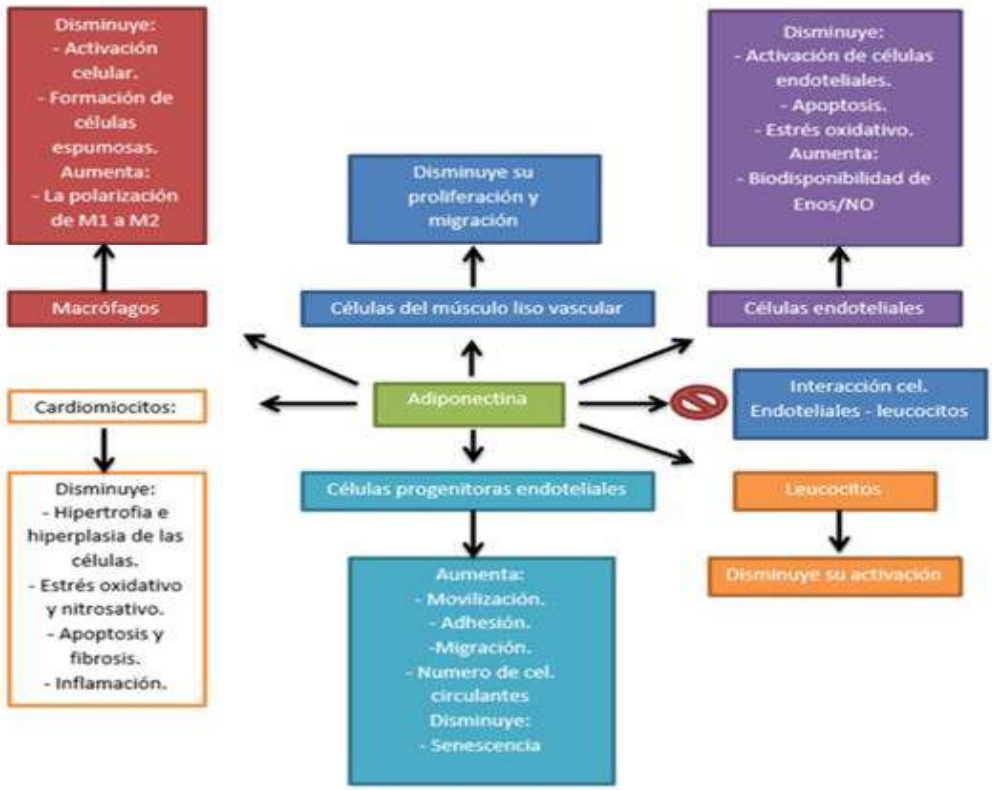

Figura 4. Funciones de la hormona adiponectina sobre diferentes tejidos diana

Fuente: Figura construida a partir de datos obtenidos de[38][39]

Omentina

La omentina es una adiponectina de reciente descubrimiento, codificada por 2 genes (1 y 2), localizada en una región cromosomal de 1q22-q23, asociada a la regulación de actividades metabólicas, sobre todo a la sensibilización de la insulina por los tejidos periféricos anteriormente nombrados y a acciones antiinflamatorias, dando protección cardiovascular en la obesidad y diabetes mellitus tipo II. Es una proteína de secreción específica de los depósitos de grasa y estimula el consumo de glucosa a través de la insulina en adipocitos humanos y es de interés sobre todo por el hecho de que su concentración disminuye en humanos con sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, disfunción endotelial, entre otras. Sin embargo, cabe destacar que su concentración se incrementa después de que el individuo pierde peso[39].

Investigaciones recientes de obesidad e insulina

Diversos estudios realizados en los últimos cinco años, arrojan la posibilidad de un cambio de paradigma acerca de la relación causal obesidad-resistencia a la insulina[40]. Durante décadas, se le atribuyó a la obesidad la capacidad de generar esta resistencia, un modelo que es objeto de debate en la actualidad, ya que se dispone de revisiones actualizadas que indican a la insulina como la responsable del aumento de peso[40]. En un experimento realizado en 2012, utilizando ratones modificados genéticamente (variación de la dosis de genes pancreáticos específicos INS1, falta de expresión de gen INS2 en páncreas, timo y cerebro), se logró la prevención de la hiperinsulinemia crónica en estos ejemplares, los cuales estaban expuestos a una dieta altamente rica en grasas[40]. Como resultado, los ratones se encontraron protegidos de la obesidad inducida por la dieta, con respecto a los ratones control. A su vez, mostraron una normalización en el tamaño de los adipocitos y la activación de genes de gasto de energía en el tejido adiposo blanco, lo cual se asoció con inflamación reducida, y menor esteatosis hepática[40]. Se demostró a través de este estudio, la importancia de la insulina circulante en la generación de obesidad[40]. La figura 5 muestra los dos modelos propuestos por los autores del estudio mencionado que exponen la relación entre obesidad e hiperinsulinemia. Más relevante aún, estos datos proporcionan una razón para investigar y crear estrategias para limitar la hiperinsulinemia periférica, y así prevenir y tratar la obesidad en mamíferos.

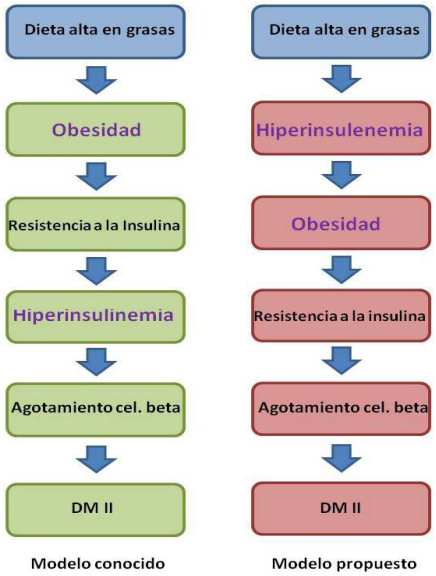

Figura 5. Comparación entre los modelos que exponen la relación causal obesidad-hiperinsulinemia

Fuente: Comparación de los modelos de la causa de la obesidad-hiperinsulinemia propuesto en[40].

En el apartado de lipoinflamación, nombramos el vínculo existente entre las especies reactivas del oxígeno y la obesidad. Un estudio realizado en el presente año y que utilizó ratones con alteración dirigida en la enzima isocitrato deshidrogenasa dependiente del $NADP^+$ mitocondrial (IDH2), proteína que participa en el metabolismo de los carbohidratos, demostró que estos ejemplares tenían resistencia a la obesidad, menor peso corporal, reducción de la grasa visceral y una mayor sensibilidad a la insulina acompañada de gasto de energía mejorada respecto a los controles[41]. Nuevamente, estos resultados destacan la importancia que presenta la IDH2 en la modulación del metabolismo y la sensibilidad a la insulina[41]. Podemos entonces considerar a esta proteína como un potencial objetivo terapéutico en el tratamiento de la diabetes tipo II y la obesidad[41].

A estos hallazgos, es pertinente añadir el realizado con ratones inhibidos a nivel de la PI3K clase II, específicamente con la inactivación de la quinasa PI3K-C2[42]. Las PI3K son una familia de quinasas de lípidos que juegan un papel importante en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Los mamíferos tienen ocho isoformas de PI3K, dividida en tres clases, siendo la PI3K-C2β una isoforma de clase II[42]. Los resultados del estudio mencionado demostraron que la inactivación de la PI3K-C2β aumenta la sensibilidad a la insulina y metabolismo de la glucosa. A partir de estos datos, podemos identificar a esta isoforma de PI3K como una posible diana terapéutica para el tratamiento de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo II[42].

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota Descr No311 [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2017 Jul 21]; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/
2. De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ. Significado clínico de la obesidad abdominal. Endocrinología y Nutrición. 2007;54(5):265–71.
3. Rubio J, Salas-Salvadó M, Barbany B, Moreno J, Aranceta D, Bellido V, et al. Consenso Seedo 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev Española Obes. 2007;3:7–48.
4. Cano M, Chacón A, Rojas A. Bases moleculares de la obesidad: regulación del apetito y control del metabolismo energético. Med. Clín. 2001;117(12):463–76.
5. Pissarro R, Gutiérrez M, Bermúdez C, Prendez D, Recalde A, Chaftare Y; et al. Segunda Encuesta Nacional de Sobrepeso y Obesidad (ENSO 2) adultos (18-65 años o más). Rev. Med. Urug. 2009;25(1):14–26.
6. González-Jiménez E, Schmidt Río-Valle J. Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético; factores y mecanismos implicados. Nutricion Hospitalaria. 2012;27(6):1850–9.
7. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. BMB Rep. 2015;48(4):229–33.
8. González Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. Endocrinol Nutr. 2011;58(9):492–6.
9. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez JC, López-Roa RI, Alarcón-Aguilar FJ, García-Macedo R, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. Bol Med Hosp Infant Mex. 2010;67(2):88–97.
10. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Stephen L, Longo DL, Jameson JL et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 18va ed. Mcgraw-Hill; 2011.

11. Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. Arch Venez Farmacol y Ter. 2007;26(2):76–86. Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55926202
12. Díaz Hernández DP, Burgos Herrera LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? Iatreia. 2002;15(3):179–89.
13. Siebeneicher H, Bauser M, Buchmann B, Heisler I, Müller T, Neuhaus R, et al. Identification of novel GLUT inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2016;26(7):1732–7.
14. Haruta T, Morris AJ, Rose DW, Nelson JG, Mueckler M, Olefsky JM. Insulin-stimulated GLUT4 translocation is mediated by a divergent intracellular signaling pathway. J Biol Chem. 1995;270(47):27991–4.
15. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diabetes Vasc Dis Res. 2015;12(2):90–100.
16. Alberto J, Reyes O, Arellano A, Resumen P. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Rev Educ Bioquímica. 2008;27(1):9–18.
17. Bastarrachea R, Laviada-Molina H, Machado-Domínguez I, Kent J, Domínguez J, López Alvarenga JC; et al. El receptor de insulina como objetivo farmacogenómico: potenciando su señalización intracelular. Rev Endocrinol y Nutr. 2005;13(4):180–9.
18. Mendivil Anaya CO, Sierra Ariza ID. Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares. Rev. Fac. Med. 2005;53(4):235–43.
19. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico : concepto y aplicación práctica. An la Fac Med. 2013;74(4):315–20.
20. Romero CE. El síndrome metabólico. Rev Medica Uruguay. 2006;22(2):108–21.
21. Manzur F, Ciro A, Norma A. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2010;17(5):207–13.
22. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, et al. Relación entre déficit de vitamina D y síndrome metabólico. Medicina Clínica. 2014;142(11):473–7.
23. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart J, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. Public Health Nutr. 2011;14(10):1702–13.
24. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanas F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. Int J Cardiol. 2015;183:82–8.
25. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairet C, Merling M, et al. Funciones endocrinas del tejido adiposo. Revisión. Rev Ven Endo Metab. 2006;4(1):15–21. Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=38720&id_seccion=1861&id_ejemplar=3995&id_revista=116
26. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. Gac. Méd Méx. 2005;141(6):505–12.
27. Izaola O, Luis D De, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). Nutr. Hosp. 2015;31(6):2352–8.
28. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. Metabolism. 2015;64(1):13–23.
29. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism. 2015;64(1):24–34.
30. Sanchez JC. Perfil fiologico de la leptina. Colombia Médica. 2005;36(1):50–59.
31. Mena Cantero A, Valdés González G. Leptina, acercamiento hacia una hormona. Rev Cuba Med Gen Integr. 2009;25(3):121–8.

32. Wada N, Hirako S, Takenoya F, Kageyama H, Okabe M, Shioda S. Leptin and its receptors. J Chem Neuroanat. 2014;61–62:191–9.
33. Pisabarro R, Irruzábal E, Barrios E , Arocena A, Aguirre B, García Loriente JM; et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. Rev Med Uruguay. 1999;15(1):43–8.
34. Martins M do C, Lima Faleiro L, Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. Rev Port Cardiol. 2012;31(11):711–9.
35. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello D V. Obesity in C57BL / 6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. Int J Obes. 2008;32(3):451–63.
36. González Rodríguez DC, Liseti Solano R, González Martínez JC. Adiponectina, insulina y glicemia, en individuos con sobrepeso u obesidad sometidos a un régimen de alimentación rico en carbohidratos complejos. Arch Latinoam Nutr. 2009;59(3):296–303. Disponible en: http://www.alanrevista.org/ediciones/2009/3/art-10/
37. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc). 2005;124(10):388–95.
38. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina : una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. Acta bioquím. clín. latinoam. 2008;42(1):17–33.
39. Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. Arch Cardiol México. 2015;86(3):1–11.
40. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu K-Y, Hu X, et al. Hyperinsulinemia Drives Diet-Induced Obesity Independently of Brain Insulin Production. Cell Metab. 2012;16(6):723–37. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217255
41. Lee SJ, Kim SH, Park KM, Lee JH, Park JW. Increased obesity resistance and insulin sensitivity in mice lacking the isocitrate dehydrogenase 2 gene. Free Radic Biol Med. 2016;99:179–88.
42. Alliouachene S, Bilanges B, Chicanne G, Anderson KE, Pearce W, Ali K, et al. Inactivation of the Class II PI3K-C2 b Potentiates Insulin Signaling and Sensitivity. Cell Rep. 2015;13(9):1881–94.