

Invitado Especial

NIVELES MOLECULARES Y CLÍNICOS PARA ENTENDER LA OBESIDAD



MSP Edna Judith Nava González, NC

Presidenta del Colegio Mexicano de Nutriólogos.-Capítulo Nuevo León, A.C.

La obesidad por definición implica un exceso de grasa corporal. Este exceso de grasa corporal 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 de la diabetes tipo 2. Aunque la evidencia epidemiológica y fisiopatológica está bien documentada, no contamos con la evidencia definitiva a nivel molecular y genómico que explique la ocurrencia de estos desordenes metabólicos y hemodinámicos que vinculan el metabolismo del tejido adiposo con la disfunción endotelial (1).

Es por esto que actualmente el enfoque para entender la obesidad debe incluir niveles de comprensión que abarcan 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: nivel genómico que incluye el transcriptoma, nivel molecular, nivel fisiológico que incluye la fisiopatología, nivel clínico y el nivel farmacológico que incluye el farmacogenómico.

Un ejemplo para poder entender estos niveles de comprensión, sería el tratar de interpretar 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 (disglicemia-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 cardiovascular, cuando se compara con otra persona de la misma edad, peso, índice de masa corporal y estatura que no presenta estos criterios clínicos del Síndrome. La interpretación de estos criterios clínicos del Síndrome Metabólico implica la interacción de vías endocrino-metabólicas, protrombóticas y proinflamatorias secundarias a un exceso y/o disfunción del tejido adiposo, que dan lugar a una inflamación crónica subclínica endotelial, secundaria a una inflamación de bajo grado crónica y subclínica en el tejido adiposo (2). La persona con diagnóstico del Síndrome representaría el nivel clínico.

El cuadro clínico del paciente con Síndrome Metabólico, podría ser 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, un exceso de acumulación de triglicéridos en tejidos no adiposos secundario a lipotoxicidad (3) y a una disfunción e inflamación crónica de la célula endotelial. Esta interpretación representaría el nivel fisiopatológico. Este nivel nos lleva a entender la comunicación entre los órganos involucrados en la génesis de la diabetes tipo 2 y la enfermedad vascular aterosclerosa: la célula beta, el músculo, el hígado, el tejido adiposo, la célula endotelial, los macrófagos, el sistema nervioso y el sistema gastrointestinal, lográndose esta comunicación a través de hormonas (leptina, insulina), los sistemas anabólicos y catabólicos intrahipotalámicos, las citocinas proinflamatorias y protrombóticas, los factores de crecimiento circulantes y los factores de saciedad gastrointestinales (4).

La falta de señalización 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. Esta interpretación representaría el 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 (5). El diseño actual de fármacos en base a objetivos moleculares específicos representaría el nivel farmacogenómico (6).

El paso final correspondería a encontrar genes con variantes alélicas o polimorfismos específicos a los que se le atribuyan ser los causantes de la obesidad a nivel poblacional, variantes que se supone se encuentran en el o los genes responsables de esta pandemia, y que serían consideradas como la causa última de la enfermedad. Esta interpretación correspondería al nivel genómico. Este nivel involucra comprender cómo y qué heredamos de nuestros ancestros y familiares que nos predisponen a padecer la enfermedad, y nos ayuda a 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 (7).

Como conclusión solo nos resta reconocer que se ha podido avanzar enormemente en tratar de dilucidar los aspectos clínicos de la obesidad, el Síndrome Metabólico y sus comorbilidades a su traducción molecular y genómica a través de niveles de comprensión que nos indican la comunicación fallida entre las células y los órganos afectados en este Síndrome y en la Obesidad.

Referencias

1. Brochu M, ET Poehlman and PA Ades. 2000. Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil.* ;20(2):96-108.
2. Festa A, D'Agostino R Jr, G Howard, L Mykkanen, RP Tracy and SM Haffner. 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102(1):42-47.
3. Unger RH. 2005. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie.* 87 (1):57-64.
4. Frayn KN, Karpe F, BA Fielding, IA Macdonald, and SW Coppack. 2003. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27(8):875-88.
5. Hotamisligil GS. 2003. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27 Suppl 3:S53-5.
6. Moller DE. 2001. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Nature.* 414 (6865):821-827.
7. Comuzzie AG. 2002. The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 16(4):611-21.

