



BASES MOLECULARES EN LA OBESIDAD

INTRODUCCIÓN.

La obesidad se ha convertido en una enfermedad con una alta prevalencia a escala nacional y mundial.

México ocupa el primer lugar de obesidad en adultos y el segundo en obesidad infantil.

La obesidad aumenta seis veces el riesgo de padecer enfermedades crónicas degenerativas no transmisibles.

- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular.



DEFINICIÓN DE OBESIDAD.

Es una enfermedad crónica degenerativa multifactoria.



Se caracteriza por un aumento desproporcionado de tejido adiposo, o adiposidad, en el organismo, que se asocia con el deterioro de la salud.



El aumento de tejido adiposo se debe al balance energético positivo resultado del desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético.



DIAGNÓSTICO.

El índice de masa corporal (IMC)

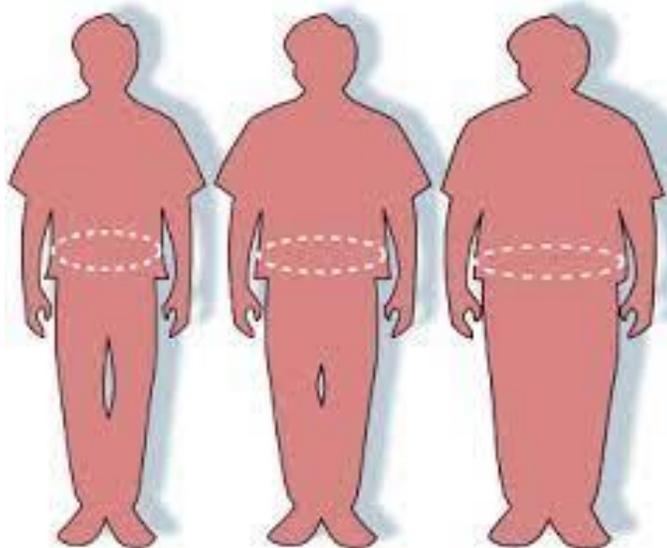
- Es una estimación indirecta para diagnosticar la obesidad.
- Se conoce como índice Quetelet.

Es la relación resultante de dividir el peso corporal en kilogramos (kg) entre la talla en metros al cuadrado (m²):

- $IMC = \text{peso en kg} / \text{talla en m}^2$

La clasificación de la OMS, se considera.

- IMC igual o mayor de 30 kg/m² corresponde a obesidad.
- IMC igual o mayor a 25 kg/m² aumenta las probabilidades de desarrollar enfermedades asociadas con la obesidad.
- IMC en el rango de 0.4 a 0.7; la probabilidad de heredar la obesidad es muy baja y está más asociada a factores exógenos.



Cuadro 23-1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los valores del IMC para el diagnóstico de la obesidad.

IMC NOM (kg/m ²)	IMC OMS (kg/m ²)	Clasificación
	Menor de 18.5	Peso bajo
	18.5 a 24.9	Normal
	25 a 29.9*	Sobrepeso
	30 a 34.9**	Obesidad nivel I
	35 a 39.9	Obesidad nivel II
	Mayor a 40	Obesidad nivel III mórbida

TEJIDO ADIPOSO O TEJIDO GRASO

Es de origen mesenquimal y representa un tipo de tejido conjuntivo.

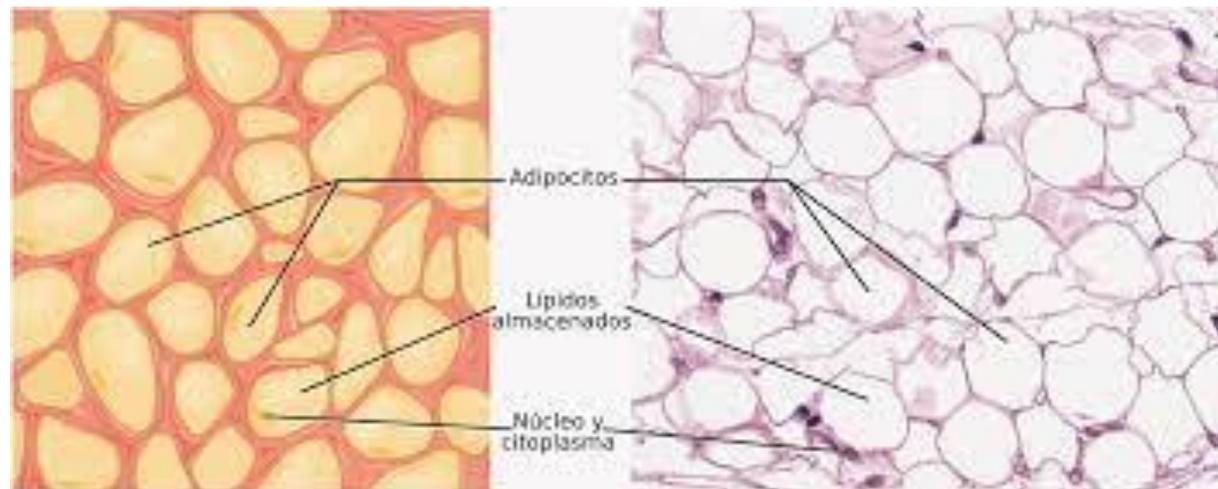


Conformado por adipocitos que acumulan triglicéridos en su citoplasma.



Estos adipocitos tienen dos funciones primordiales:

- Reserva de energía.
- Termogénesis.



Se reconoce
como.

Un órgano
endocrino.

Responde a
sistemas
tradicionales de
hormonas y al
sistema nervioso
central (SNC).

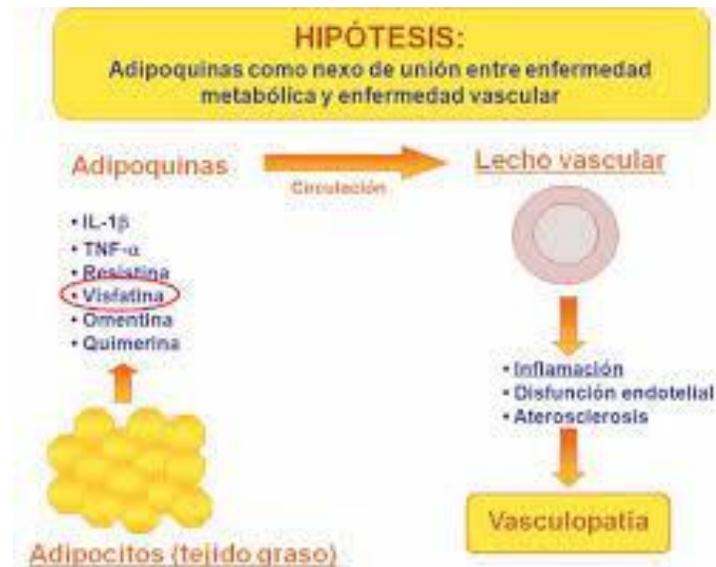
Expresa y secreta
diversas
proteínas con
funciones
endocrinas.

PROTEÍNAS DEL TEJIDO ADIPOSO

Adiponectina.

Leptina.

Resistina.

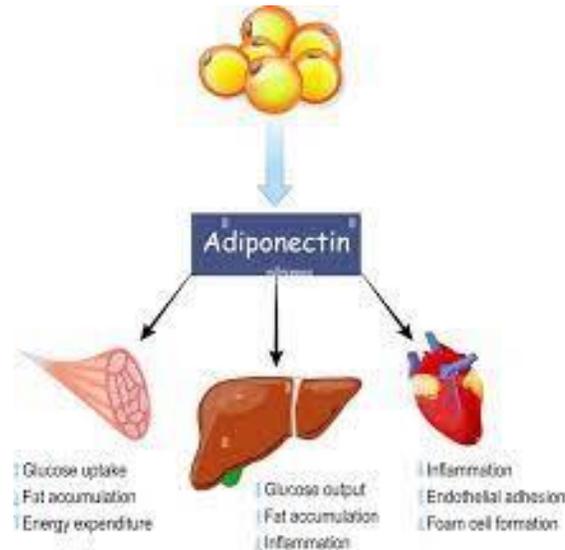


ADIPONECTINA.

El gen de la adiponectina, o ADIPOQ.

ACDC, ACRP30, APMI o GBP28.

Se localiza en el cromosoma 3q27 y se expresa en el tejido adiposo blanco.



La adiponectina es una hormona constituida por 244 aminoácidos que contiene un péptido señal.

permite su secreción al exterior del adipocito.

La adiponectina se modifica de forma postraduccional.

Mediante hidroxilación y glucosilación.

LEPTINA.

El gen de leptina (del griego leptos, delgado).

Se localiza en el cromosoma 7q31.3 y se le ha denominado gen LEP

- Gen OB o gen de la delgadez.

El gen OB codifica una proteína no glucosilada, con carácter de hormona, de 167 aminoácidos, con una secuencia señal de 21 aminoácidos, que se elimina antes de que la leptina se transporte al torrente circulatorio como una proteína de 146 aminoácidos.

En su forma activa, contiene una unión disulfuro intercadena.

- Ejerce su actividad biológica.

Se expresa principalmente en tejido adiposo y los niveles circulantes son directamente proporcionales a la masa grasa.

Funciones de la leptina.

Disminución de la ingesta de alimento.

El aumento del gasto energético.

La estimulación de la lipólisis.

La mejoría de la sensibilidad a la insulina.

El aumento de la masa grasa.

- Aumento en la síntesis de leptina.
- Los niveles de leptina se han relacionado con obesidad, DM2 y RI.



RESISTINA.

El gen de la resistina (RETN) se localiza en el cromosoma 19p13.

Codifica un prepéptido de 108 aminoácidos, con un péptido señal hidrofóbico que es escindido antes de su secreción.

Es una hormona su nombre se deriva de su participación en la RI.

Pertenece a la familia FIZZ (found in inflammatory zone).

Se expresa en el tejido adiposo visceral y en macrófagos.

Su expresión aumenta durante la diferenciación de adipositos; al disminuir el tejido adiposo visceral, disminuyen los niveles de resistina en plasma.

En humanos es controvertido, ya que no todas las personas con obesidad y DM2 tienen niveles plasmáticos elevados de resistina.

ADSF
(adipocyte-specific secretory factor)
o FIZZ3.

REGULACIÓN DEL HAMBREY LA SACIEDAD.

Regulación central.

Hay diversos mecanismos fisiológicos que intervienen en la regulación homeostática del peso corporal.

La leptina, actúa en el SNC.

La adiposidad ocasiona el incremento de la síntesis de leptina.

La leptina ingresa al SNC hacia el núcleo arqueado y estimula las neuronas productoras de POMC y CART.

La leptina actúa sobre neuronas que sintetizan neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada a Agouti (AgRP), bloqueando su síntesis.

POMC

Es una proteína de 285 aminoácidos sintetizada en el núcleo arqueado y el tracto solitario.

CART

Es una proteína que promueve el balance negativo de energía, suprime la ingesta alimentaria y ejerce sus efectos mediante la unión a MC3R y MC4R, los cuales se expresan principalmente en cerebro.

POMC y CART.

Se comunican con una neurona efectora o de segundo orden, e inhiben la ingesta de alimentos.

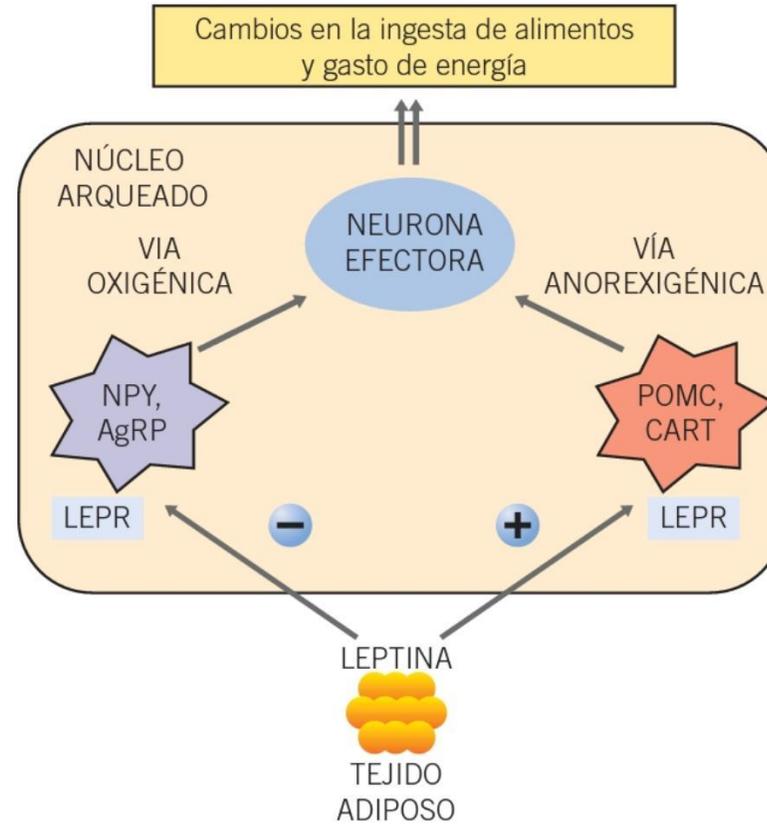


Figura 23-1. Regulación central del hambre y la saciedad. La liberación de leptina del tejido adiposo es dependiente de la adiposidad. La leptina se une al receptor de leptina (LEPR), el cual se encuentra en la superficie de las células secretoras de proopiomelanocortina (POMC) y transcrito regulador de amfetamina y cocaína (CART); a su vez se comunica con una neurona efectora, disminuyendo la ingesta de alimentos. Se muestra también cómo la leptina inhibe al neuropéptido Y (NPY) y a la proteína relacionada a Agouti, las cuales al comunicarse con una neurona efectora aumentan la ingesta de alimento.

POMCY CART.

- Señal vía anorexigénica.



NPY y AgRP

- Son estimuladores de la ingesta de alimento y conforman la vía orexigénica.



El NPY.

- Es un péptido de señalización anabólica que estimula el centro del hambre o del apetito.
- Se sintetiza en el cuerpo celular de las neuronas del núcleo arqueado en el hipotálamo y se transporta axonalmente al núcleo paraventricular, donde se encuentra a altas concentraciones.

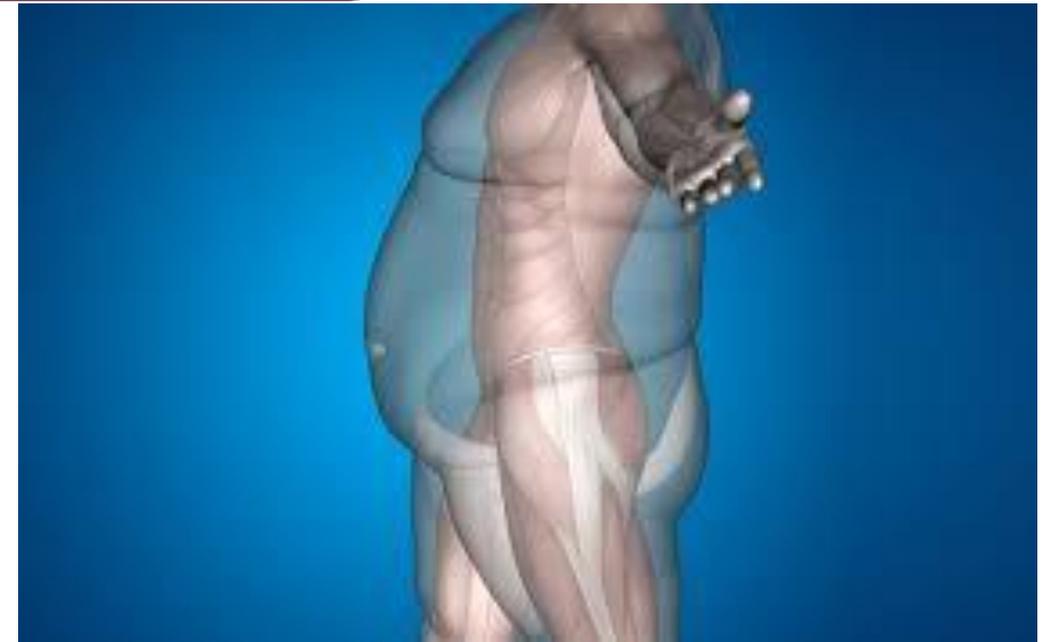


AgRP

- Es un antagonista de los MC3R, por lo que también estimula el hambre

Regulación periférica

Péptidos y hormonas del tracto gastrointestinal La regulación de la ingesta a corto plazo involucra señalización nerviosa y endocrina. En el tracto gastrointestinal se encuentran los mecanorreceptores y quimiorreceptores que llevan el estímulo del nervio vago hasta el bulbo raquídeo y generan señales de saciedad.



estimulan vías ascendentes vagales que van del tracto gastrointestinal hacia el bulbo raquídeo o directamente hacia neuronas en el hipotálamo. Se reconoce la existencia de péptidos y hormonas que actúan como señales orexigénicas, o de apetito, y anorexigénicas, o de saciedad, provenientes del tracto gastrointestinal.

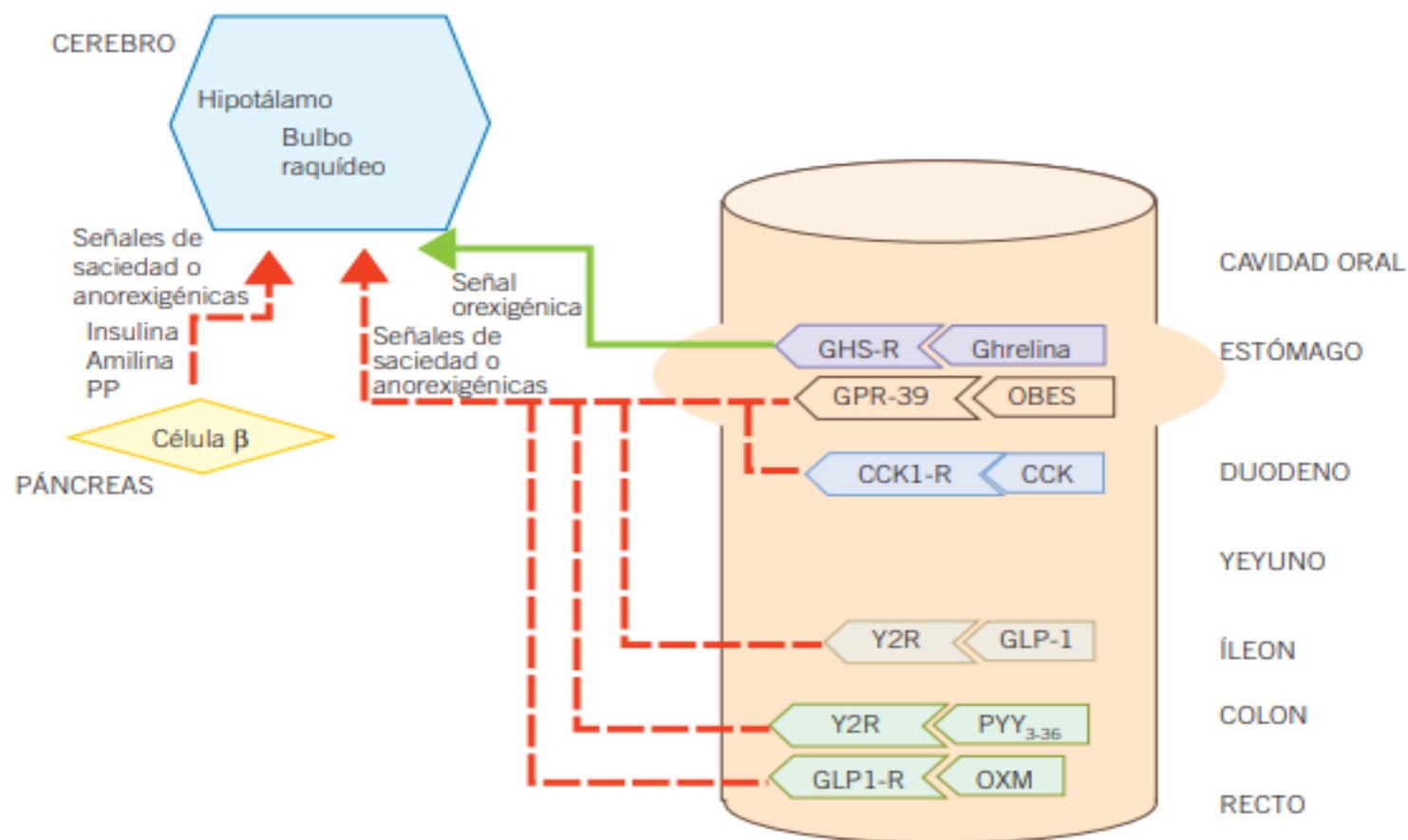


Figura 23-2. Regulación periférica. Las señales periféricas de saciedad o anorexigénicas y de apetito u orexigénicas provenientes del tracto gastrointestinal y del páncreas son integradas en el cerebro. PP, polipéptido pancreático; GHS-R, receptor de secretagogos de hormona de crecimiento; OBES, obestatina; GPR-39, receptor huérfano acoplado a proteínas G; CCK, colecistocinina; CCK1-R, receptor de la colecistocinina-1; GLP-1, péptido similar al glucagón-1; Y2R, receptor Y2 de neuropéptido Y; PYY₃₋₃₆, péptido YY aminoterminal truncado₃₋₃₆; GLP1-R, receptor del péptido similar a glucagón-1; OXM, oxintomodulina.

Genética de la obesidad

Obesidad monogénica La obesidad monogénica se debe a la mutación de un solo gen que participa en la regulación central del hambre y la saciedad. Cabe destacar que este tipo de mutaciones son poco frecuentes y ocasionan obesidad severa. La mutación homocigota del gen LEP ($\Delta G133$) ocasiona la deficiencia congénita de leptina, que causa hiperfagia y conduce al desarrollo de obesidad de inicio temprano y obesidad severa en la edad adulta.



Las mutaciones homocigotas de POMC, que ocasionan la pérdida total de la función, o heterocigotas conducen a hiperfagia y obesidad de inicio temprano



o. También se han encontrado mutaciones heterocigotas sin sentido (Arg 236Gly) en POMC, asociadas con susceptibilidad a la obesidad, e incluso se han observado en varios niños con obesidad de inicio temprano

Otro de los genes con mutaciones heterocigotas descritas es el de la prohormona convertasa 1 (PGC-1), encargada de modificaciones postraduccionales de proteínas, por ejemplo de POMC.

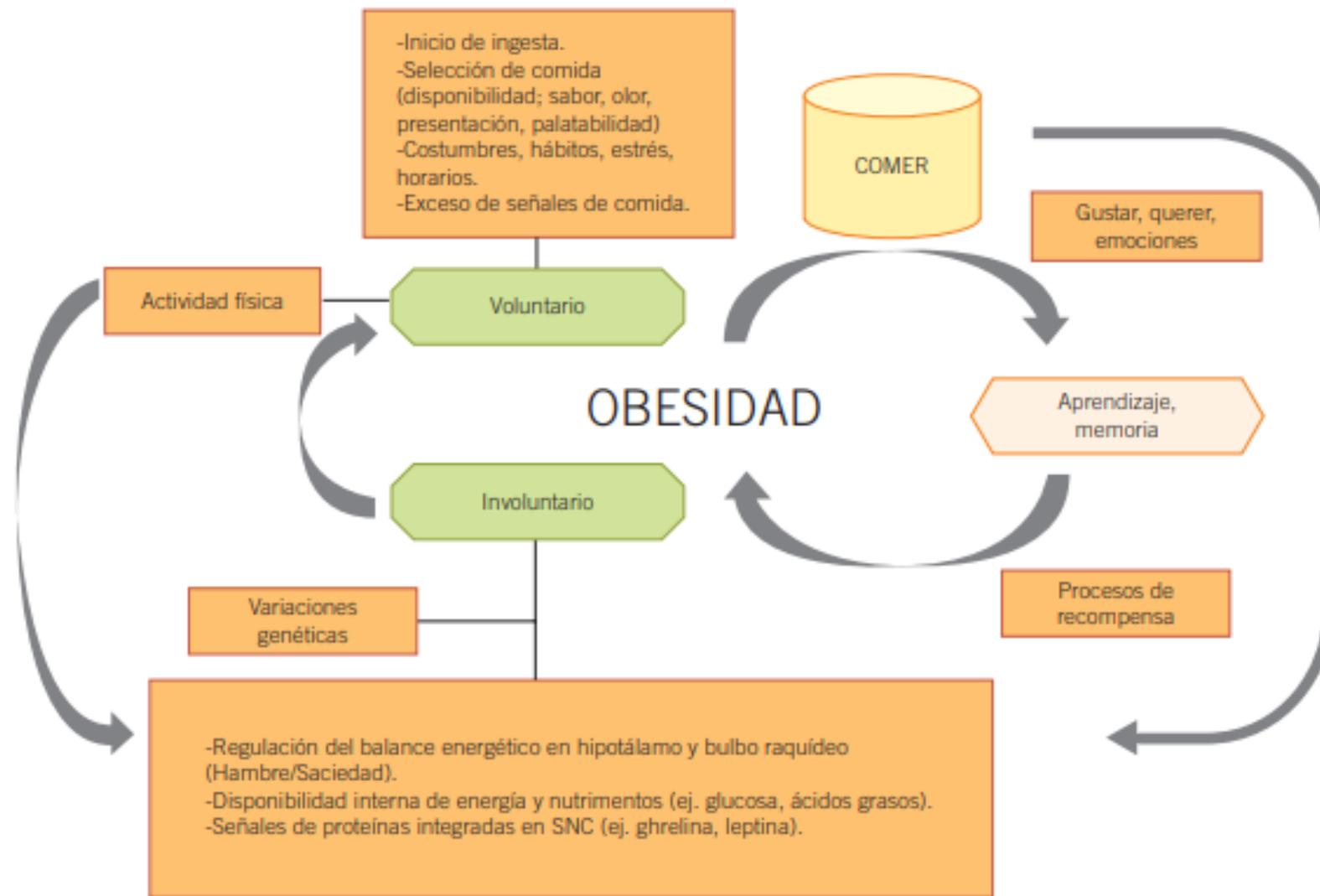


Figura 23-3. Factores involucrados en la obesidad. En el desarrollo de obesidad el consumo de alimentos y la actividad física juegan un papel muy importante. El desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético propicia el desarrollo de obesidad. La ingesta de alimento está regulada por señales fisiológicas y neurológicas, así como por la disponibilidad de alimento. Estos factores afectan áreas corticolímbicas del cerebro creando asociaciones positivas entre los alimentos y factores psicológicos que estimulan a las personas a comer aun sin sentir hambre.

Genes asociados a la obesidad

Las variaciones en los alelos asociados a la obesidad pueden explicar sólo una pequeña proporción de las variaciones del IMC. El rango calculado entre estas variaciones va de 0.05 a 0.24 de IMC para cada alelo. De esta forma, en los individuos portadores de un gran número de alelos que impliquen riesgo se espera que tengan un IMC mayor.



Cuadro 23-2. Genes asociados a obesidad y a variación en el IMC.

Gen	Función o actividad	Fenotipo relacionado	Tejidos donde se expresa
Adiponectina (<i>ADIPOQ</i>)	Flujo de oxidación de ácidos grasos, mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la fagocitosis, evita la formación de células espumosas, inhibe la producción de IL-6 y TNF- α , inhibe la fagocitosis.	Glucemia, DM2, dislipidemia, RI, enfermedades coronarias.	A (blanco y pardo)
Receptor beta adrenérgico 2 (<i>ADRB2</i>)	Estimula la lipólisis en los adipocitos.	Obesidad (ciertos grupos étnicos).	A, C
Receptor beta adrenérgico 3 (<i>ADRB3</i>)	Termogénesis, lipólisis.	Obesidad, hiperinsulinemia, hipertensión.	C
Receptor de melanocortina (<i>MC4R</i>)	Regulación del apetito a nivel hipotalámico.	La haploinsuficiencia está asociada a obesidad mórbida. Hiperfagia. Hiperinsulinemia.	H, núcleo arqueado del hipotálamo
Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (<i>PPARG</i>)	Controla la diferenciación de adipocitos. Oxidación de ácidos grasos. Acción sobre el metabolismo de lipoproteínas. Inhibidor benéfico de los procesos inflamatorios de la pared vascular.	Enfermedades cardiovasculares, DM2 y obesidad.	M,L,A, macrófagos, intestino delgado, células endoteliales vasculares.
Proteína desacopladora 1 (<i>UCP1</i>)	Termogénesis, regular la eficiencia de la oxidación fosforilativa, permite el paso de protones desde el espacio intermembrana hacia la matriz provocando la disipación del gradiente de potencial electroquímico de protones en forma de calor sin irritación adaptativa.	Asociado a obesidad en el adulto.	A (pardo)

Proteína desacopladora 2 (<i>UCP2</i>)	Termogénesis, vinculado al control de ROS.	Obesidad	A, L, C, bazo, pulmón, intestino, testículo, cerebro, útero, células beta pancreáticas.
Proteína desacopladora 3 (<i>UCP3</i>)	Termogénesis, vinculado en el metabolismo de los lípidos y al control de las ROS.	Obesidad	M, A (pardo), C
Asociado a masa grasa y obesidad (<i>FTO</i>)	Control de energía.	Asociado a DM2, tejido adiposo y obesidad, conductas alimentarias (4).	H (núcleo arqueado), A
Factor neurotrófico derivado del cerebro (<i>BDNF</i>)	Su expresión está regulada por el estado nutricional y la señalización de MC4R.	Asociado a DM2. Individuos con la delección de BDNF tienen un IMC > percentil 95.	H
Relacionado a fosfodiesterasa (<i>PTER</i>)	Rompe nucleótidos cíclicos que son importantes para la transmisión de señales dentro de la célula.	Obesidad	L, H
SH2B Proteína adaptadora 1 (<i>SH2B1</i>)	A nivel neuronal participa en la homeostasis energética. Metabolismo de glucosa.	Los ratones sin Sh2b1 son obesos y diabéticos. Obesidad mórbida, DM2.	A, L, M SNC, cerebro
Oncogén homólogo del fibrosarcoma músculo aponeurótico v-maf (<i>MAF</i>)	Involucrado en la síntesis del factor de crecimiento endotelial y la progresión del ciclo celular.	Participa en la adipogénesis y en la regulación insulina-glucagón.	Linfocitos T, Células Natural Killer.
Niemann-Pick tipo C-1a (<i>NPC1</i>)	Transporte de lípidos intracelular.	Los ratones sin Npc-1 muestran inicio tardío de pérdida de peso y baja ingesta alimenticia.	H, A
Regulador de crecimiento neuronal tipo 1 (<i>NEGR1</i>)	Crecimiento neuronal.	Obesidad	Neuronas sensitivas y simpáticas.
Proteína transmembranal 18 (<i>TMEM18</i>)	Desarrollo neural y migración neuronal.	Asociado a DM2, asociado al IMC en niños y adolescentes.	Neuronas del hipotálamo y tronco cerebral.