

Medicent Electrón. 2018 jul.- sep.;22(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO ESPECIAL**Enfermedades crónicas no transmisibles y adiposidad corporal durante y después de la gestación****Chronic non-communicable diseases and body adiposity during and after pregnancy****Calixto Orozco Muñoz, Oscar Cañizares Luna, Nélide Liduvina Sarasa Muñoz**Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico:
calixtoom@infomed.sld.cu**RESUMEN**

Las acumulaciones excesivas de tejido adiposo subyacen en el origen de diferentes enfermedades. El estado de adiposidad durante la gestación, expresado o no como sobrepeso u obesidad, constituye una amenaza para el bienestar materno fetal, y su continuidad hacia el posparto puede causar vulnerabilidad cardiometabólica materna. El objetivo de este artículo es sistematizar un conjunto de conocimientos genéticos, moleculares y celulares relacionados con la patogenia de algunas enfermedades crónicas no transmisibles en la mujer, durante y después de la gestación, en condiciones de adiposidad corporal.

DeCS: enfermedades no transmisibles, embarazo, epigenómica.

ABSTRACT

Excessive accumulations of adipose tissue underlie in the origin of different diseases. Adiposity during pregnancy, expressed or not as overweight or obesity, constitutes a threat for maternal and fetal well-being, and its continuity towards postpartum can cause maternal cardiometabolic vulnerability. This article has as objective to systematize a group of cellular, molecular and genetic knowledge related to the pathogenesis of some chronic non-communicable diseases in women during and after pregnancy in conditions of body adiposity.

DeCS: noncommunicable diseases, pregnancy, epigenomics.

INTRODUCCIÓN

Las acumulaciones excesivas de tejido adiposo, no siempre expresadas como sobrepeso u obesidad, subyacen en la etiopatogenia de diferentes enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), identificadas entre los principales problemas de salud pública a nivel global.¹ En general, los depósitos adiposos femeninos son superiores y relevantes durante la gestación y después de ella, por su participación en la aparición de factores de riesgo materno infantil.²⁻⁴

Estudios del Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Cuba, al evaluar el estado nutricional de las gestantes, tipificó como sobrepeso al 15 % y como obesas al 14,2 %; su comportamiento en la provincia de Villa Clara fue de 28,1 % de sobrepeso y 6,9 % como obesas, respectivamente.⁵

Analizar desde una perspectiva básica, la participación de la adiposidad corporal de la mujer en edad reproductiva en el origen de determinadas ECNT, requiere de conocimientos celulares y moleculares que expliquen complejos mecanismos de participación del tejido adiposo. El objetivo de este artículo es sistematizar un conjunto de conocimientos genéticos, moleculares y celulares relacionados con la etiopatogenia de algunas ECNT en la mujer durante el embarazo y después de él, en condiciones de adiposidad corporal.

DESARROLLO

En estados de sobrepeso y obesidad, el tejido adiposo exhibe un mayor número de macrófagos infiltrantes formados a partir de preadipocitos mesenquimatosos; este proceso supone un conjunto de pasos de diferenciación, regulados por una cascada de factores de transcripción específicos, entre los cuales se destaca el receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR- γ), regulador maestro de la adipogénesis.⁶

Los adipocitos, más allá de depósitos para almacenar lípidos, son células endocrinas que liberan regularmente moléculas, como la adiponectina –que actúa como reguladora del balance energético–, citocinas –como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α y la interleucina-6 (IL-6)–, factores del complemento, como el factor D (adipsina), inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-I) y un componente del sistema regulador de la presión arterial: el angiotensinógeno.

La adiponectina intensifica la sensibilidad a la insulina y la oxidación de lípidos, con propiedades de protección vascular, cuyos niveles disminuyen en la obesidad, a diferencia de la resistina y la proteína de unión retiniana (RBP4), que aumentan en la obesidad y pueden inducir resistencia a la insulina (RI). Estos factores, y otros no identificados aún, intervienen en la homeostasia de los lípidos, la sensibilidad a la insulina, el control de la presión arterial y la coagulación y, posiblemente, contribuyan a las enfermedades vinculadas con la obesidad.⁷

Los lípidos son muy importantes en el mantenimiento de la estructura y funciones de las células y los tejidos; en particular, las células eucariotas, con una mayor superficie de membranas funcionales, han desarrollado la capacidad de sintetizar los lípidos necesarios en la formación de la membrana celular –a partir de un compartimento denominado retículo endoplásmico– sin la cual sería imposible la fisiología celular.⁷

Por otra parte, los lípidos ingeridos en la dieta, necesarios para la obtención de energía y sintetizar otras moléculas, son digeridos a nivel del intestino delgado, donde largas moléculas poliméricas son subdivididas en ácidos grasos y glicerol; la degradación de estas moléculas en piruvatos –que entran a la mitocondria y son transformados en grupos acetil, componente químico de la acetil CoA, hasta llegar a la conversión mitocondrial de los grupos acetil de la acetil CoA en CO₂ y H₂O– generan ATP como importante fuente de energía.⁸

Los lípidos desempeñan roles importantes en la estructura y función del organismo.⁹

- Los triacilglicéridos, constituidos por ésteres de glicerina o glicerol y ácidos grasos, constituyen el 90 % de los lípidos de la dieta y la forma principal de conservación de la energía metabólica; se almacenan en forma anhidra y aportan hasta seis veces la energía para igual masa de glucógeno hidratado.
- El colesterol, como componente de la membrana celular y precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares.
- El ácido araquidónico, como precursor de prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos.
- Los glicolípidos y fosfolípidos forman parte de membranas biológicas.

Los triacilglicéridos absorbidos en el intestino forman lipoproteínas llamadas quilomicrones, vertidos a la sangre a través del sistema linfático, y llevados a los tejidos muscular y adiposo, a la vez que se conduce el colesterol de la dieta al hígado. De modo semejante, los triacilglicéridos sintetizados por el hígado son empaquetados y forman lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que se vierten directamente a la sangre. Las VLDL son degradadas por la lipoproteína lipasa, convertidas en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, por sus siglas en inglés) primero, y después como lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés); en la transformación de la VLDL a LDL se eliminan casi todas las proteínas, excepto la apo B-100, y la mayor parte del colesterol se esterifica por la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT).

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) circulantes extraen el colesterol de la membrana de la superficie celular, lo convierten en ésteres por acción de la LCAT, y actúan como un barredor del colesterol.⁹

La disfunción de las lipoproteínas causa engrosamiento de las paredes arteriales, y la aparición en el endotelio vascular de placas fibrosas calcificadas con abundantes macrófagos cargados de colesterol (células espumosas), que estrechan –e incluso bloquean– la luz arterial. Estos macrófagos tienen pocos receptores de LDL y, por tanto, captan poco la LDL nativa, pero sí la LDL que ha sido modificada por acetilación de sus restos de Lys. Ese receptor negativo de la superficie celular del macrófago se denomina receptor escoba, el cual fija moléculas polianiónicas. El ligando fisiológico del receptor escoba es la LDL oxidada (LDL_{ox}).

Los ácidos grasos insaturados de la LDL son muy susceptibles a la oxidación química, y son protegidos de la oxidación en la sangre por los antioxidantes; pero estos se agotan cuando la LDL queda atrapada dentro de la pared arterial durante cierto tiempo, y esos radicales de oxígeno convierten los ácidos grasos insaturados de la LDL en aldehídos y óxidos que reaccionan con los restos de Lys. Es así que la disfunción del endotelio vascular es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y la arteriosclerosis, de cuya intensidad depende la del riesgo cardiovascular. Esta disfunción endotelial se relaciona con un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predisponen a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, lo que facilita el desarrollo de arteriosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos (la trombina, el lipopolisacárido o las lipoproteínas) producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial. La inflamación en la disfunción endotelial conduce a la expresión/secreción de citocinas, como: IL-1, factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), fibroblasto básico (bFGF), factores quimiotácticos y la exposición a proteínas de superficie, que actúan como moléculas de adhesión celular (CAM, por sus siglas en inglés) para receptores específicos de leucocitos circulantes.

Se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL mayores de 160 mg/dl incrementan la expresión de CAM inducida por citocinas y la adhesión de monocitos.¹⁰

El óxido nítrico (ON), molécula sintetizada por el endotelio, regula los procesos homeostáticos locales con efectos vasoprotectores como: vasodilatador –por relajación de las células musculares lisas de los vasos (CMLV)–, inhibidor de la adhesión y agregación plaquetaria, inhibidor de la proliferación de las CMLV, inhibidor de la interacción leucocito/endotelio con disminución de las CAM y antioxidante, mediante compensación de los efectos del anión superóxido. Son las LDL las que, por diversos mecanismos, pueden actuar en la reducción de la producción de ON y afectar estas funciones vasoprotectoras. Es importante considerar la pérdida de la integridad del endotelio por lesión vascular, muy relacionada con fenómenos como la aterosclerosis, donde la exposición del componente lipídico desencadena la trombosis a través de la vía factor tisular-trombina.

La disfunción endotelial implica una alteración profunda de su patrón de expresión génica, con inducción de genes que, en condiciones fisiológicas, estarían reprimidos y la inhibición de otros expresados en condiciones normales. En los últimos años se han acumulado evidencias que subrayan la relevancia del factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$, por sus siglas en inglés) como común denominador en la expresión coordinada de los genes inducidos por procesos inflamatorios en la activación endotelial. A diferencia de otros factores de transcripción, la activación del NF- $\kappa\beta$ no requiere la inducción de su expresión, por encontrarse en forma de heterodímero inactivo en el citoplasma, unido a proteínas inhibitoras denominadas genéricamente I $\kappa\beta$.¹⁰

Entre los numerosos genes regulados por NF- $\kappa\beta$ se encuentran citocinas, como el TNF α , IL-1, IL-6 e IL-8, factores estimuladores de la formación de colonias de granulocitos/macrófagos (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos), factor tisular y varias moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1). Por tanto, la activación de NF- $\kappa\beta$ parece ser un punto clave en la activación de múltiples efectos asociados al proceso aterosclerótico en el endotelio y en el resto de células implicadas. Las LDL, a través de la regulación de factores de transcripción –como las proteínas de unión a elementos de regulación por esteroides (SREBP, por sus siglas en inglés)–, modulan la expresión de enzimas implicadas en la síntesis endógena de colesterol.

El número de genes regulados por SREBP es muy amplio e incluye algunos de marcado interés en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, como los receptores de las LDL y de las HDL, la lipoproteinlipasa y el receptor gamma activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR γ , por sus siglas en inglés).^{10,11}

En la salud humana, y en específico de la mujer, durante el embarazo y después de él, desempeñan un papel importante las prostaglandinas, por su efecto sobre la regulación de la tensión arterial, la coagulación sanguínea y la respuesta inflamatoria; su precursor más importante es el ácido araquidónico, también responsable de la síntesis de tromboxanos, leucotrienos y prostacilinas.⁹

La primera etapa de la ruta cíclica del ácido araquidónico está catalizada por la enzima prostaglandina endoperóxido sintasa, enzima que posee dos actividades catalíticas: una actividad ciclooxigenasa que cataliza la adición de dos moléculas de O₂ al ácido araquidónico para formar prostaglandina G₂ (PGG₂) y otra donde media una reacción dependiente de glutatión, la cual convierte la función hidroperóxido de la PGG₂ en un grupo OH (PGH₂) precursor inmediato de las prostaglandinas de la serie 2, los tromboxanos y prostacilinas. Las plaquetas contienen tromboxanosintasa, que media en la formación del tromboxano A₂ (TxA₂), vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria, y las células endoteliales vasculares contienen prostacilinas I₂ (PGI₂) –vasodilatador e inhibidor de la agregación de las plaquetas–, de manera que un balance de ambas sustancias favorece el equilibrio de las funciones cardiovasculares.⁹

Las dietas ricas en lípidos marinos con abundante ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), en lugar del ácido araquidónico, precursor del ácido linoleico, inhiben la formación de TxA₂, reducen los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes que tienen sus cifras elevadas.⁹

En el desarrollo de las ECNT influyen factores ambientales, genéticos y de carácter epigenético.¹² Independiente de las características del metabolismo antes descritas; en investigaciones relacionadas con el período prenatal en gestantes sometidas a privación nutricional, con afectación del crecimiento fetal, se provocó la aparición de adaptaciones fetales con desventajas metabólicas. Este fenotipo denominado «ahorrador», sometido a tales carencias en etapas tempranas del crecimiento intrauterino, al tener acceso a mejores suplementos nutricionales después del nacimiento, manifestó inadaptaciones metabólicas, que produjeron la aparición tardía de ECNT en estos individuos. Esto evidencia el papel de la epigenética en la expresión génica tisular y su intervención crucial en el desarrollo de las ECNT, en las que la adiposidad está íntimamente relacionada.

Las enfermedades genéticas tradicionales asociadas con mutaciones en el ADN modifican la secuencia de las bases nitrogenadas de manera permanente. Los cambios epigenéticos, por el contrario, son potencialmente reversibles y se refieren a modificaciones de las histonas y en el ADN mismo, sin cambiar la secuencia de este último.⁸

Las marcas epigenéticas son potencialmente hereditarias; sin embargo, se discute si estas pueden pasar de una generación a otra, y sus formas más representativas son:¹³

- a) La metilación del ADN que se produce en las citosinas adyacentes y las guaninas (sitios «CpG»)
- b) La acetilación, metilación, o ambas, postraduccional de las histonas.
- c) Los microARN o mARN, secuencias cortas de ARN que interfieren con la traducción de un gen a una proteína.

De esta manera, los procesos epigenéticos definen el acceso de la maquinaria transcripcional, y determinan si un gen está «activo o no» en un momento dado.

La secuencia de ADN de los genes en un individuo es estable; mientras que el epigenoma puede ser modificado por la exposición a factores nutricionales, ambientales o ambos, lo que permite la adaptación en un menor tiempo y responder a estos cambios de forma más dinámica.

El primer gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO) fue descubierto en un metanálisis de la Asociación Mundial de Genética (GWA, por sus siglas en inglés). Actualmente, los polimorfismos comunes en el gen FTO son los más asociados a la obesidad común en múltiples poblaciones; en ellos se describen interesantes interacciones con la dieta y el ejercicio físico, de manera que su efecto no es determinista, sino que se puede modular por las variables del estilo de vida. En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo, conocidos como GWAs, han permitido identificar muchos genes asociados con la obesidad común, entre ellos se destacan los genes FTO, MC4R, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, FAIM2 y TMEM18.¹⁴

Se encontró relación también entre el hábito de fumar y la adiposidad en embarazadas con un genotipo con alto riesgo de bajo peso al nacer, lo que indicó el papel del gen (GxE) en la interacción del metabolismo de la gestante y el tabaquismo, que contribuyó a la aparición de la obesidad en estas pacientes.

La programación epigenética es un mecanismo importante en la aparición precoz de las ECNT a través de la metilación del ADN, modificación de las histonas, remodelación de la cromatina y mecanismos de retroalimentación en la vía del microRNA.

Diversos factores, como la edad, el sexo, la nutrición materna, los hábitos tóxicos, la dieta, el estilo de vida, la contaminación ambiental y las variaciones genéticas pueden influir en los patrones epigenéticos, y estos constituyen el vínculo entre el genotipo y el medio ambiente, entre el fenotipo y las ECNT.

Se han demostrado patrones de metilación en 170 localizaciones en genes: de ellos, 70 dimetilados con 20 % de sobreexpresión y 100 metilados, y el 20 % con baja expresión, después de ocho semanas con una dieta hipocalórica.¹⁵

Algunos estudios relacionan la dieta con el desarrollo de la adiposidad mediante los mecanismos de la regulación epigenética: la hambruna periconcepcional se asoció a la disminución de la metilación del ADN del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, por sus siglas en inglés) e incrementó la metilación de los genes de la interleucina 10 y la leptina, ambos relacionados con la obesidad.^{16,17}

Existen fuertes evidencias que relacionan la modificación de las histonas con la actividad microRNA en el desarrollo de la obesidad; en los estadios tempranos de la adipogénesis, la hiperacetilación de la histona H3 y la trimetilación de la histona H3 Lys4 (H3K4) están positivamente asociadas con la transcripción del gen apM1.

Las evidencias actuales apoyan la hipótesis de que la propensión a la adiposidad corporal, con sobrepeso o sin él, y la obesidad, en adultos, se origina en etapas tempranas del desarrollo y tiene efectos inter- y transgeneracionales.¹⁸ Estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la exposición a un ambiente nutricional subóptimo durante el desarrollo, como resultado de una ingesta de energía materna excesiva o un consumo deficiente de micronutrientes esenciales, como el cinc y el hierro, se asocia con mayor riesgo de obesidad y otras ECNT relacionadas con ella, como la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares en general.¹⁹⁻²¹

Algunos estudios exclusivos en mujeres^{22,23} han encontrado reducción en la metilación global con el aumento del índice de masa corporal (IMC); sin embargo, en uno de estos estudios esto solo se produjo en presencia de bajas concentraciones de metilfolato en la donante.²² Por el contrario, en otros dos estudios, que incluyeron tanto a hombres como a mujeres a partir de dos poblaciones diferentes (Samoa y China), se informó una relación positiva entre la metilación global en leucocitos de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) y el IMC,^{24,25} asimismo, en un estudio de la metilación global del tejido placentario, esta fue mayor en las mujeres obesas en comparación con las mujeres magras.²³ Un estudio que examinó la metilación de histonas de la obesidad mostró sustancialmente disminuidos los niveles de dimetilación de la lisina 4 en la histona 3, en los adipocitos de individuos con sobrepeso, en comparación con sujetos delgados, y aumento de los niveles de trimetilación de la lisina 4 observados en individuos obesos/diabéticos.²⁵

En conjunto, estos estudios proporcionan evidencias de que la adiposidad corporal está asociada con alteraciones de la regulación epigenética de un número importante de genes:²⁶

- Genes relacionados con la hipermetilación, la disminución del IMC y los normopesos: TNF α , IGF2, LEP, MCHR1, PDK4
- Genes relacionados con la hipermetilación y aumento de MC y obesidad: SLC6A4, CLOCK, BMAL1, POMC, HSB2, GR, AR, PER2, PGC1 α .

Durante el período gestacional se producen cambios en el peso corporal de la mujer, generados por el crecimiento fetal y de sus anexos, así como por el depósito corporal de tejido adiposo; no obstante, cuando este incremento resulta en un balance energético positivo, tal ganancia ponderal puede rebasar lo recomendado y tener efectos negativos sobre la salud de la gestante, el producto o ambos, e incluso puede favorecer la retención de peso en el posparto como importante factor de riesgo.

También el tejido adiposo, a través de sistemas de señales distintos, puede modificar sus funciones endocrinas e incidir por diferentes vías de comunicación intercelular en la etiopatogenia de las ECNT en determinados segmentos poblacionales, incluidas las mujeres en edad reproductiva, ya sea durante el embarazo, en el posparto o en ambos.

El depósito de lípidos en los adipocitos no es pasivo; existe un sistema de regulación por diversas señales, tanto para la lipogénesis como para la lipólisis. Entre las señales que regulan la lipogénesis se encuentran las de la insulina (estimulante) y las de la leptina (inhibidora); entre aquellas que modulan la lipólisis se destacan las catecolaminas (prolipolíticas) y la insulina (antilipolítica). El exceso de ácidos grasos circulantes puede traer como consecuencia su depósito en células no adiposas, lo que genera insulinoresistencia a través de los fenómenos de lipotoxicidad.²⁷

El incremento de tejido adiposo y su distribución puede promover la transición hacia un fenotipo disfuncional, desde el punto de vista metabólico, a través de procesos de comunicación intercelular adipocito-macrófago, en los que estos últimos expresan marcadores M1 para individuos con tejido adiposo incrementado, y marcadores M2 para aquellos organismos sin adiposidad.

El tejido adiposo de los organismos obesos es infiltrado por un número elevado de macrófagos que incrementan la proporción macrófago-adipocito, lo que se asocia con la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina.

El concepto de marcadores M1/M2 es útil para clasificar el estado inflamatorio del macrófago. Los macrófagos con marcadores M1 producen citocinas proinflamatorias, como el TNF α , expresan la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS, por sus siglas en inglés) y producen altos niveles de especies reactivas de oxígeno y mediadores de nitrógeno. Esta clase de macrófago está relacionado con la inflamación y destrucción del tejido.²⁸

Por otro lado, los macrófagos con marcadores M2 expresan citocinas antiinflamatorias, como el IL-10, y la arginase-1 de la enzima inducible del iNOS. Estos tipos de macrófagos se asocian con la curación de heridas, la angiogénesis y la resolución de inflamación. Se cree que los marcadores M1 promueven la resistencia a la insulina, y los macrófagos con marcadores M2 son protectores contra la resistencia a la insulina inducida por la obesidad.

El TNF α reduce la señalización de la insulina en los tejidos muscular y adiposo, lo que incrementa la resistencia a la insulina al inhibir la fosforilación del receptor de insulina y del receptor de insulina sustrato 1 (IRS1) en estos tejidos.²⁸

La leptina regula la actitud hacia la ingestión de alimentos; sin embargo, sus niveles circulantes se correlacionan con la masa del tejido adiposo, sin la respuesta anoréxica esperada, lo que sugiere que la resistencia a la leptina es común en la obesidad. Varios mecanismos pueden contribuir a la resistencia a la leptina. Los efectos anoréxicos de la leptina son resultado de sus acciones en el hipotálamo, mediado por su enlace al receptor de leptina b (LRb) y la activación de señalización de la vía JAK2/STAT3.

En organismos con tejido adiposo aumentado, esta vía de señalización se bloquea a través de mecanismos diferentes, lo que provoca la resistencia a la leptina. Uno de los mecanismos celulares principales que contribuye a este fenómeno es la inducción STAT3, mediada por el supresor inhibitorio de señalización de citocina 3 (SOCS3), proteína que liga el residuo de Tyr985 fosforilado en LRb y daña la señalización inducida por la leptina. Diversos mecanismos adicionales pueden incluir el enlace de LRb tirosina fosfatasa de la tirosina SHP-2 y la activación de la fosfatasa de tirosina PTP1B, la que desfosforila a Jak2 y así disminuye la señalización de LRb. Además, se ha sugerido que la obesidad provoca un estrés del retículo endoplásmico a nivel del hipotálamo, lo que desempeña un papel central en la resistencia a la leptina.²⁸

También el tejido adiposo libera exosomas, que permiten la comunicación intercelular entre él y los monocitos/macrófagos. Los exosomas del tejido adiposo de sujetos con alto IMC reducen la expresión génica, posiblemente a través de la liberación de microRNAs específicos. Este nuevo efecto proaterogénico en el transporte de genes de colesterol por exosomas en sujetos jóvenes con un IMC alto, sugieren un mecanismo por el cual la obesidad incrementa el riesgo de arteriosclerosis.²⁹

La comunicación entre las células se realiza principalmente por las uniones en hendidura o *Gap Junctions*, que corresponden a un tipo especializado de conexión o canal entre células vecinas, y través de ellos se produce el transporte coordinado de pequeñas moléculas, como iones, aminoácidos, nucleótidos, segundos mensajeros (Ca²⁺, cAMP, cGMP, IP₃), y diversos metabolitos, como ADP, glucosa, lactato y glutamato. Las uniones en hendidura están formadas por subunidades de proteínas denominadas Conexinas (Cx). Recientemente han surgido importantes evidencias que involucran a la conexina 43 (Cx43) en la regulación de los procesos relacionados con la adipogénesis, cuyo papel es básicamente antiadipogénico. El incremento de la expresión de Cx43 en etapas tempranas y la posterior degradación en estados intermedios y tardíos, son imprescindibles para asegurar la continuidad de este proceso de diferenciación hasta la formación de un adipocito maduro.³⁰

La comunicación entre células de un mismo órgano, o entre órganos, permite el intercambio de mensajes como condición esencial para mantener la homeostasia, elemento vital en el mantenimiento de la salud.

La intercomunicación celular en el corazón es mediada por la vía de interacción célula - célula o por la liberación de mediadores de señales paracrinas, como citocinas y quimocinas. Recientes estudios se han focalizado en el intercambio de información genética a través del material que está dentro de las vesículas de la célula, como señales indeseables enviadas por los lípidos y otras moléculas paracrinas hacia el corazón y otros órganos, como riñones y tejido adiposo, lo que contribuye a la patogénesis de las enfermedades cardiometabólicas a través de una compleja red de comunicación.³¹

CONCLUSIONES

Desde la embriogénesis temprana, en la formación y maduración funcional del tejido adiposo, se activan mecanismos biológicos que abarcan la estructura celular, los aspectos génicos y del metabolismo, en los que intervienen factores de transcripción, activación e inhibición de genes, cambios epigenéticos y variados sistemas de comunicación celular y señalización celular.

La influencia del ambiente y la existencia de marcadores genéticos pueden generar, acelerar o desencadenar fenómenos de desbalance a nivel génico, del endotelio vascular y del metabolismo lipídico que conducen al desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico, que son cuantificables desde el punto de vista antropométrico, humoral y cardiovascular.

El estado de adiposidad corporal durante el embarazo, expresado o no como sobrepeso u obesidad, constituye una amenaza para el bienestar materno fetal, y su continuidad hacia el posparto puede causar vulnerabilidad cardiometabólica en la madre.

Conocimientos básicos de la biología celular y molecular, interpretados según las necesidades de la atención primaria de salud, pueden dar respuesta a numerosas interrogantes que forman parte de un complejo problema de salud centrado en las ECNT.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* [internet]. 2014 Aug.-Sep. [citado 4 dic. 2017];384(9945):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614604608>
2. Zhang Y, Ren J. Epigenetics and obesity cardiomyopathy: From pathophysiology to prevention and management. *Pharmacol Ther* [internet]. 2016 May [citado 4 dic. 2017];161:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725816300134>
3. Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, *et al.* FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [internet]. 2016 Apr. [citado 4 dic. 2017];103(4):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/103/4/1162/4662896>

4. Colquitt JL, Loveman E, O'Malley C, Azevedo LB, Mead E, Al-Khudairy L, *et al.* Diet, physical activity, and behavioural interventions for the treatment of overweight or obesity in preschool children up to the age of 6 years. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2016 [citado 8 dic. 2017];[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012105/abstract;jsessionid=721B4A690715458F1B9DB0D945510EF7.f01t04>
5. Ministerio de Salud Pública. Indicadores de nutrición materna. Situación nutricional de las mujeres en Cuba. 2014 [internet]. La Habana: Centro de Nutrición; 2017 [citado 27 mayo 2017]. Disponible en: https://www.unicef.org/cuba/AF_Nutricion_Materna%281%29.pdf
6. Shao X, Wang M, Wei X, Deng S, Fu N, Peng Q, *et al.* Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ : Master Regulator of Adipogenesis and Obesity. *Curr Stem Cell Res Ther* [internet]. 2016 Apr. [citado 24 nov. 2017];11(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cscr/2016/00000011/00000003/art00014>
7. Alberts B, Johnson A, Walter P, Lewis J, Raff M, Roberts K. *Molecular cell biology*. New York: Garland Science; 2008.
8. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Bioquímica*. 6t.^a ed. Barcelona: Reverté; 2007.
9. Voet D, Voet JG. *Bioquímica*. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2006.
10. Badimón L, Martínez González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardio Supl* [internet]. 2006 mar. [citado 27 mayo 2017];6(A):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/content/articulo/13087918/>
11. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, *et al.* The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci* [internet]. 2013 Nov. 9 [citado 8 dic. 2017];9(10):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831119/>
12. Wang G, Walker S, Hong X, Bartell T, Wang X. Epigenetics and Early Life Origins of Chronic Noncommunicable Diseases. *J Adolesc Health* [internet]. 2013 [citado 8 dic. 2017];52(Supl. 2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X12001905?via%3Dihub>
13. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. General concepts of epigenetics: Projections in paediatrics. *Rev Chil Pediatr* [internet]. 2016 Jan. 1 [citado 8 dic. 2017];87(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/26872716>
14. Corella O, Ordovás J. Genetics and epigenetics of obesity. *An Real Acad Farm*. 2016;82:129-36.
15. Milagro FI, Campión J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, *et al.* A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J* [internet]. 2011 Jan. 5 [citado 8 dic. 2017];25(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fj.10-170365>
16. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, *et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci* [internet]. 2008 Nov. 4 [citado 8 dic. 2017];105(44):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/105/44/17046.long>
17. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, *et al.* DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* [internet]. 2009 Nov. 1 [citado 8 dic. 2017];18(21):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/18/21/4046/2527090>
18. Barres R, Zierath JR. The role of diet and exercise in the trans-generational epigenetic landscape of T2DM. *Nat Rev Endocrinol* [internet]. 2016 [citado 8 dic. 2017];12:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.87>
19. Wilson R, Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol* [internet]. 2015 Jul. 30 [citado 23 dic. 2017];418(02):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674375/>

20. Hrolfsdottir L, Rytter D, Olsen SF, Bech BH, Maslova E, Henriksen TB, *et al.* Gestational weight gain in normal weight women and offspring cardio-metabolic risk factors at 20 years of age. *Int J Obes (Lond)* [internet]. 2015 [citado 23 dic. 2017];39:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ijo2014179>
21. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* [internet]. 2013 Jan. [citado 23 dic. 2017];78(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12055/full>
22. Piyathilake CJ, Badiga S, Alvarez RD, Partridge EE, Johanning GL. A lower degree of PBMC L1 methylation is associated with excess body weight and higher HOMA-IR in the presence of lower concentrations of plasma folate. *PLoS One* [internet]. 2013 Jan. 24 [citado 18 dic. 2017];8(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054544>
23. Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, Lee M, Mystal EY, Grabie M, *et al.* Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reprod Sci* [internet]. 2014 Jan. [citado 18 dic. 2017];21(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3857768/>
24. Cash HL, McGarvey ST, Houseman EA, Marsit CJ, Hawley NL, Lambert-Messerlian GM, *et al.* Cardiovascular disease risk factors and DNA methylation at the LINE-1 repeat region in peripheral blood from Samoan Islanders. *Epigenetics* [internet]. 2011 Oct. 1 [citado 18 dic. 2017];6(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225843/>
25. Kim M, Long TI, Arakawa K, Wang R, Yu MC, Laird PW. DNA Methylation as a Biomarker for Cardiovascular Disease Risk. *PLoS One* [internet]. 2010 Mar. 15 [citado 18 dic. 2017];5(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837739/>
26. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatr* [internet]. 2016 oct. [citado 18 dic. 2017];87(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0370-41062016000500002&script=sci_arttext&lng=en
27. Reyes JM. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Méd Clín Las Condes* [internet]. 2012 [citado 19 dic. 2017];23(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702900>
28. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* [internet]. 2014 Apr. [citado 19 dic. 2017];63(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989503/>
29. Reiss AB, DeLeon J, Voloshyna I, Ferrante S, Siegart N, Barlev A, *et al.* BMI-dependent effects of adipose tissue exosomes on human macrophage cholesterol transport gene expression. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2016 Apr. [citado 19 dic. 2017];67(13 Suppl.):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.onlinejacc.org/content/67/13_Supplement/2258
30. Rojas-Gómez DM, Angarita Dávila L, Cohen-Massabo MA, Giacometto M, Rojas J, Wilches-Duran S, *et al.* Nuevos enfoques moleculares en la regulación de la adipogénesis. El papel de la Conexina 43. *Arch Venez Farmacol Ter* [internet]. 2016 [citado 24 Nov 2017];35(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/559/55949908002/>
31. Bang C, Antoniades C, Antonopoulos AS, Eriksson U, Franssen C, Hamdani N, *et al.* Intercellular communication lessons in heart failure. *Eur J Heart Fail* [internet]. 2015 Sep. 23 [citado 18 dic. 2017];17(11):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.399>

Recibido: 5 de marzo de 2018

Aprobado: 14 de mayo de 2018

Calixto Orozco Muñoz. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: calixtoom@infomed.sld.cu