

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 26, No. 1, 1997 [ver índice]

ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Dr. Antonio Arteaga Ll.
Profesor Titular
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo
Pontificia Universidad Católica de Chile

La obesidad se define como un incremento de la grasa corporal a un nivel que significa un riesgo para la salud. Existe acuerdo universal que su principal causa es un balance calórico positivo, condicionado por un mayor ingreso o un menor gasto energético. Ello puede ser la resultante de un desorden del apetito o una reducción del gasto energético, derivado de causas ambientales o defectos de la regulación endógena.

Recientemente se ha sugerido un papel específico a las grasas de la dieta, ya que en condiciones isoenergéticas ellas promueven a un mayor depósito de grasa corporal, en comparación a otros substratos, debido a su mayor eficiencia para promover síntesis de grasa corporal.

Regulación de la conducta alimentaria

El acto de comer es una conducta consciente interregulada por factores endógenos que modulan apetito y saciedad y por factores ambientales o cognitivos.

Regulación del apetito y de la saciedad

La experimentación animal ha permitido reconocer en el hipotálamo un centro ventromedial que regula la saciedad y dos centros laterales que regulan el apetito. Estos centros presentan interconexiones entre sí, con la corteza cerebral y con la periferia, a través del sistema nervioso autónomo. En el momento es imposible definir con precisión la neuroquímica de este proceso.

Es muy difícil conceptualizar procesos comportamiento - cerebro, debido a que éste es un subsistema morfológicamente y bioquímicamente entrelazado. Es muy posible que la conducta alimentaria no esté determinada por un solo neurotransmisor, sino por flujos de neurotransmisores. Hasta el momento se han estudiado las funciones de la catecolaminas, serotonina y opioides endógenos.

Una lesión del centro medioventral inhibe la saciedad, llevando a hiperfagia y obesidad. Este proceso es mediado por la insulina, vía parasimpático, ya que la sección vagal o el autotrasplante denervado de páncreas inhibe la expresión del síndrome en la rata lesionada.

La lesión de los centros laterales produce inicialmente afagia, a la que sigue una fase de recuperación, con un cambio en el punto de regulación ponderal.

Las señales que regulan este proceso no han sido plenamente identificadas. Se ha sugerido un papel del tracto digestivo, a través de las enterohormonas y de los niveles circulantes de nutrientes, tales como glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos, posiblemente mediados por la insulina.

En 1994 se describió un gen (*ob*) en el tejido adiposo de la rata genéticamente obesa (*ob/ob*), que codifica una proteína llamada leptina. En esta línea genética existe un defecto que induce un déficit en la secreción de leptina. La administración de leptina parenteral e intratecal reduce la ingesta alimentaria, incrementa el gasto energético y se asocia a una significativa reducción del peso corporal. Investigaciones posteriores han permitido clonar su RNA, aislar y sintetizar leptina y desarrollar un radioinmunoensayo para su determinación sérica. Todo ello sugirió que estábamos frente a la señal fundamental, más aun cuando se identificó el gen en el tejido adiposo humano.

Sin embargo, han surgido observaciones que dificultan entender el verdadero papel de la leptina. En otro tipo de ratas genéticamente obesas, *fa/fa*, los niveles de RNA y de leptina séricas eran muy elevados y no se observó respuesta ponderal frente a su administración. Esto planteó la posibilidad que se tratara de un defecto de receptor, en otras palabras de resistencia a la leptina. En forma muy reciente se ha identificado a nivel hipotalámico una estructura con características de receptor de leptina que permitirá avanzar en los conocimientos.

En el humano se ha demostrado una correlación positiva muy estrecha entre los niveles de leptina sérica y la cuantía de masa grasa, lo que plantea la posibilidad que la obesidad humana sea un problema de resistencia a la leptina. Además se ha demostrado una estrecha dependencia de la leptina a la insulina y en especial a su sensibilidad.

Actualmente se postulan señales responsables de la saciedad inmediata que ejercerían su acción a corto plazo, cuya transmisión sería vía enterohormonas originadas en el tracto digestivo a partir del contacto con los alimentos. Otras señales ejercerían su efecto a largo plazo con el objetivo de mantener la composición corporal estable, originándose a partir de los depósitos de grasa corporal, vía leptina - insulina.

Regulación ambiental de la conducta alimentaria

Existen fuertes evidencias de la regulación cognitiva de la conducta alimentaria, que se confirma con varios ejemplos:

- la enorme prevalencia de obesidad en los países desarrollados,
- la actitud tradicional de comer a horas prefijadas y no inducida por la sensación de hambre,
- la incapacidad del ser humano para adaptarse a cambios de requerimientos energéticos, como sucede en la tercera edad, en la que se observa un incremento de peso, considerado por muchos como normal, pese a la reducción de las necesidades energéticas condicionada por la menor masa grasa y menor actividad física.

Los hábitos alimentarios se estructuran a través del aprendizaje familiar y social, fuertemente influenciados por tradiciones, disponibilidad alimentaria, status social y simbolismos

afectivos. En este contexto el alimento puede ser utilizado como mecanismo de defensa en contra de la angustia existencial o como recompensa familiar o social.

Existen fuertes sugerencias que el ser humano estructura su conducta alimentaria sobre una base cognitiva, sin negar la existencia de una regulación endógena, la cual a nivel individual puede modular la expresión de los factores ambientales. De hecho, la existencia de una regulación endógena en el ser humano se manifiesta claramente en patologías del hipotálamo (tumoral, quirúrgica o traumática), en las cuales es posible observar severas alteraciones de la conducta alimentaria.

Regulación del gasto energético

Nuestras células no pueden utilizar la energía de los sustratos provenientes de los depósitos o de los alimentos en forma directa. Tiene que acoplarse con adenosín fosfato (ATP), en el cual la energía es almacenada en forma de "enlaces ricos en energía", cuya degradación libera esta energía para potenciar otros procesos biológicos.

La capacidad de acoplar la energía al ATP es limitada y tiene un amplio margen de variación individual. De este proceso deriva un porcentaje de energía libre que el organismo no puede utilizar y que se elimina como calor (termogénesis directa) y otro de energía útil que el organismo transformará en energía mecánica, de síntesis, eléctrica y otras. Una vez concluida su acción, en parte se eliminará como calor (termogénesis indirecta).

Los principales componentes del gasto energético son: el basal, el gasto térmico de los alimentos (costo de catabolismo y neosíntesis de sus sustratos), el gasto facultativo (regulado por el sistema adrenérgico) y el costo de la actividad física.

Desde hace más de 100 años existen evidencias del efecto de la hormona tiroidea (T3) sobre el gasto energético, hasta tal punto que la determinación del gasto basal fue utilizado por años como índice de función tiroidea. Se ha demostrado que la hormona T3 estimula la producción y el consumo de energía de las células. Esta hormona incrementa la permeabilidad de la membrana mitocondrial a protones, reduciendo la eficiencia de la utilización de la energía al desacoplar la energía del ATP. Además, estimula el recambio y oxidación de sustratos, incrementando el consumo de oxígeno. Existen evidencias que el gasto basal puede incrementarse hasta en un 50% en condiciones de hipertiroidismo y reducirse hasta en 30% en hipotiroidismo.

El gasto facultativo variable está regulado tanto por la hormona tiroidea como por el eje simpático adrenal, que modulan la velocidad del recambio de sustratos, su oxidación, y la utilización de vías metabólicas de diferente eficiencia energética. Debe destacarse la actividad de la grasa parda, de indudable existencia en el lactante humano, aunque discutible en el adulto, la cual tiene una estructura mitocondrial que impide el acoplamiento con el adenosín fosfato, actuando como un verdadero radiador de calor. Posee una innervación simpática con receptores β_3 adrenérgicos. En el momento actual existen evidencias tanto

en animales como en el humano, de que una infusión de catecolaminas incrementa significativamente el gasto energético basal.

¿Es el hipotálamo un ponderostato?

Existen bases teóricas para sugerir al hipotálamo como un regulador del peso corporal, tanto a nivel de la conducta alimentaria como a nivel del gasto energético. En efecto, en la rata con lesiones en el centro lateral se cambia el punto de regulación del peso corporal. La administración de leptina en la rata ob/ob deficiente, induce una reducción de la ingesta e incrementa el gasto energético. Teóricamente, la regulación ponderal hipotalámica se efectúa modulando el apetito, la saciedad y el gasto energético a través de liberación de TRH y de la actividad del eje simpático-adrenal. En las Figuras 1 y 2 se presentan esquemas sobre la regulación de la conducta alimentaria y del gasto energético.

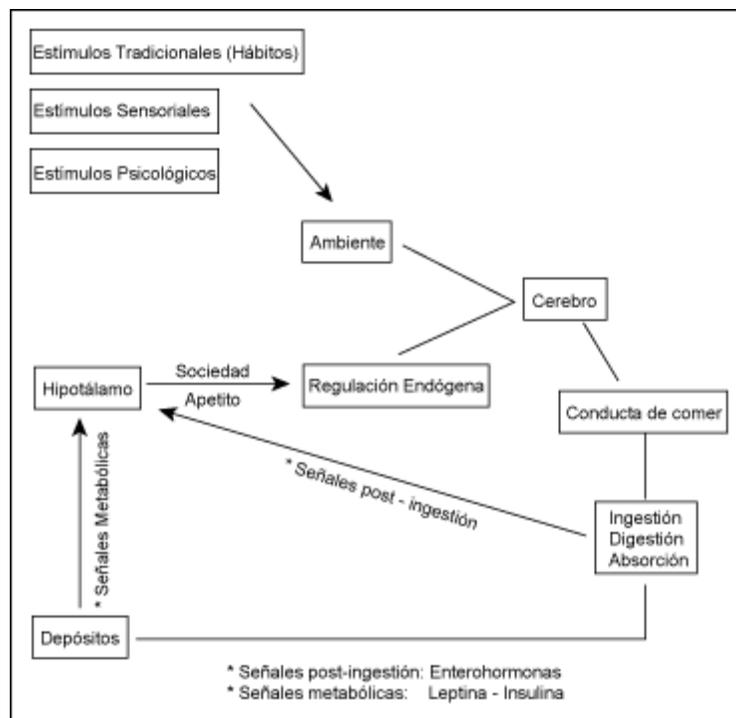


Figura 1. Hipótesis de regulación del apetito.

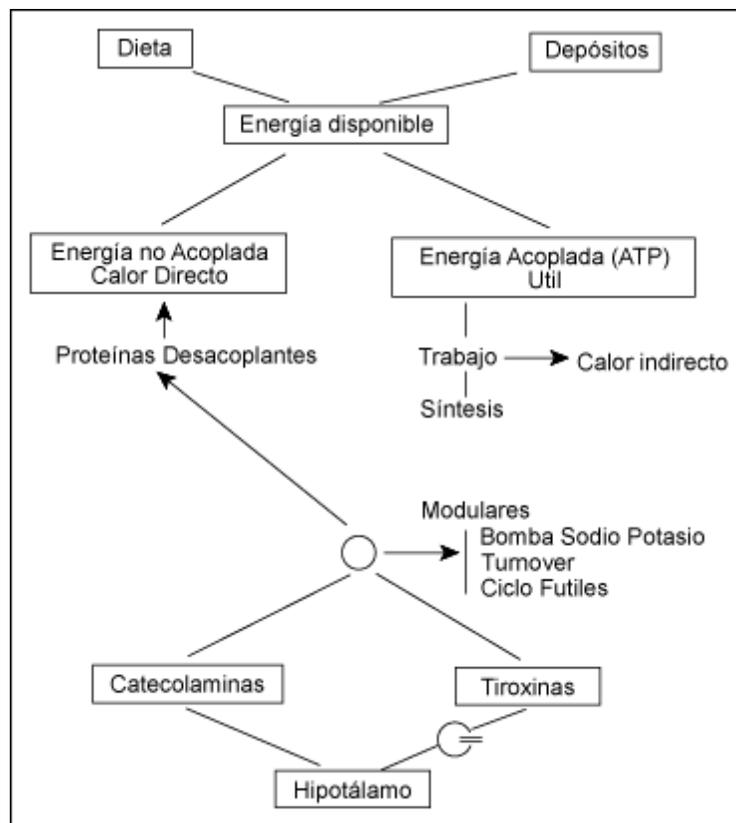


Figura 2. Hipótesis de los mecanismos de regulación del gasto energético.

Etiología de la obesidad

En base a la información analizada, se puede sugerir teóricamente que la obesidad sea un síndrome de etiología múltiple, con la participación de factores genéticos, fisiológicos, patológicos y ambientales.

Factores genéticos

La concentración de casos a nivel familiar ha sugerido una etiología genética, pero ello es de difícil interpretación por la dificultad de reconocer si ello obedece a una predisposición genética o continuación de una tradición familiar. Ello se reconoce entre el 40-60% en los pacientes obesos.

Las observaciones en gemelos univitelinos han sido contradictorias, pero sugieren una interacción genético ambiental. Los estudios de adopción apoyan una susceptibilidad genética, al demostrar una mejor correlación entre la masa corporal de los casos índices con los padres biológicos que con los padres adoptivos.

Hasta el momento, la única observación inobjetable en humanos es la de Griffiths y Payne, que demostraron, en niños con edad y estado nutricional normal comparable, que los hijos de

dos padres obesos tenían un gasto energético 25% inferior al de los hijos de padres con peso normal.

El descubrimiento del gen de la leptina en el tejido adiposo del humano ha aumentado las esperanzas de encontrar un marcador genético. Sin embargo, en el momento actual no conocemos cabalmente su papel en el ser humano. Es claro que la obesidad humana no corresponde a un déficit de leptina y está por demostrarse si se trata de una resistencia a ella. En ausencia de un marcador, el papel de la genética en la obesidad humana se mantiene como un hecho especulativo, siendo muy probable que, al igual que otras enfermedades metabólicas, la obesidad obedezca a una etiología genético-ambiental.

Factores fisiológicos

El embarazo y la anticoncepción hormonal, han sido reconocidos como causal primaria de sobrepeso y obesidad, aunque no está claro su mecanismo de acción ¿Se debe a una disregulación endógena derivada de resistencia insulínica e hiperinsulinismo o, en el caso del embarazo, a un cambio de la conducta alimentaria sugerida por el equipo de salud o por la tradición social ?

Factores patológicos

Como se mencionó anteriormente, es un hecho reconocido que la patología hipotalámica tumoral, quirúrgica y traumática se asocia a mayor incidencia de obesidad en el humano, pero en el contexto del paciente obeso es una causa excepcional. El hipotiroidismo alcanza una incidencia entre el 2-4% en los pacientes obesos y raramente se asocia a obesidades extremas. En el campo psicopatológico se han observado importantes cambios ponderales en el síndrome bipolar, asociándose en ocasiones a obesidad.

Factores ambientales

Uno de los principales determinantes de la conducta alimentaria es el aprendizaje familiar y social. Familias con tradición de ser grandes comedores pueden proyectar a sus miembros "patrones de alto consumo". La presión social puede inducir un alto consumo energético en individuos expuestos (vendedores, ejecutivos, representantes sociales) en donde la comida es condición esencial para su labor.

Una disponibilidad abundante de alimentos constituye otro factor que lleva a un mayor consumo, lo que tiene como contrapartida la drástica caída de la prevalencia de obesidad en períodos de baja disponibilidad (conflictos armados) y la baja prevalencia en países con escasez de alimentos.

En los estudios clínicos de obesidad, frecuentemente se observan desordenes de la conducta alimentaria asociados a obesidad en individuos con alteraciones de la personalidad. Esto lleva a un mayor consumo de alimentos en períodos de angustia, tensión, soledad y aburrimiento.

En un contexto aparte, debe señalarse la conducta individual frente al alimento de algunos obesos: "la compulsión a comer alimentos específicos" o "de seleccionar frente a libre elección, mayor cantidad o mayor densidad energética". Esto podría ser un indicio de una interacción genético ambiental.

Recientemente se ha enfatizado el posible papel del consumo de grasas en la patología de la obesidad, basado en observaciones de poblaciones de países desarrollados donde el consumo de grasas parece ser el factor que mejor se correlaciona con la masa corporal y el que tendría el mayor riesgo relativo de inducir obesidad. Esto es reforzado por la investigación animal y clínica controlada en humanos, que señala la mayor eficiencia de las grasas para sintetizar grasa corporal. Sin embargo su papel puede ser discutido al observar la prevalencia de obesidad en poblaciones con bajo consumo de grasas.

El sedentarismo se presenta con una alta prevalencia en el paciente obeso, en un porcentaje de los casos se describe como una causal primaria (cambios en el ritmo de la actividad física), en otros como un evento secundario que tiende a agravar la obesidad. Está favorecido por la automatización de la vida diaria y en algunos casos por situaciones psicológicas o psicopatológicas.

Conclusiones

Como conclusiones podemos señalar:

1. El síndrome de la obesidad es multicausal, pudiendo coexistir varias causas en un mismo individuo;
2. Se reconocen factores genéticos, fisiológicos, patológicos y ambientales;
3. Es probablemente una patología genético ambiental, en donde los factores ambientales son fundamentales para su expresión.

Referencias escogidas

1. Garrow J.S.: Obesity and related disorders. Churchill & Livingstone Edimburgh 1988.
2. Arteaga A.: Hipotálamo y Obesidad. En Hipotálamo. Edit. Pumarino H. y Pineda G. Andres Bello Santiago 1980: 101-105.
3. Rink T.: In search of the satiety factor. Nature 1994, 372: 406-407.
4. Caro JF, Siuha MK, Kolacayinsky KW et al. The tale of obesity gene. Diabetes 1996, 45: 1455-1462.
5. Himms-Hagen D.: Thermogenesis in brown adipose tissue as an energetic buffer, implications for obesity. N. Engl. J. Med. 1984, 311: 1249-1558.
6. Freake H. and H. Oppenheimer: Thermogenesis and thyroid function. Ann. Rev. Nut. 1984, 15: 263-292.
7. Arteaga A.: Dieta y ejercicio físico en el control de la obesidad. En Alimentación y control de las enfermedades crónicas no transmisibles. Edits. Chavez M: M. Ricobado F., Franchini J., Chavez A. Publicación, INSZ, SSA, OPS/OMS 1992. Mexico pg. 275-287.
8. Hertzog D.M. and Copeland P.M.: Eating disorders. N. Engl. J. Med. 1985, 313. 295-303.

9. Lissner L., Levitsky D.A., Strupp B.J., et als.: Dietary fats and the regulation of energy intake in human subjects. *Am. J. Clin. Nut.* 1987, 46: 886-892.