



Contribuciones científicas de Jules Hirsch sobre la fisiopatogenia de la obesidad y su relación con el tejido adiposo. Eminente pionero del significado de la obesidad

Arturo Zárate,* Leticia Manuel*

Resumen

Jules Hirsch nació en la Ciudad de Nueva York y murió el 23 de julio de 2015 a la edad de 88 años. Es considerado como un notable y eminente líder en el estudio del metabolismo; particularmente, centró su interés en la obesidad ocasionada por un acumulo excesivo de grasa por abuso de alimento y falta de actividad física. Hirsch ingresó a la facultad como profesor en la Universidad Rockefeller en 1954, permaneciendo por el resto de su carrera como investigador clínico hasta su jubilación como emérito. Los estudios de Hirsch apoyaron la idea de que existía una interrelación entre la dieta, la actividad física, el metabolismo y la obesidad. En ese tiempo, la mayor parte de los científicos pensaba que el tejido adiposo era simplemente una reserva inerte en donde se almacenaba la grasa en forma de triglicéridos para proporcionar energía al organismo. Otra contribución importante fue advertir que la obesidad, la falta de actividad física y el exceso de lípidos contribuyen al desarrollo de trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular. Una de las características personales de Hirsch era una agradable sonrisa y buen trato a todas las personas que trabajaban en la universidad.

Palabras clave: Hirsch, dieta, actividad física, obesidad, exceso de lípidos, adipocito, enfermedad cardiovascular.

Summary

Jules Hirsch was born in New York City and died at age 88 after a long illness. He was considered a notorious leader in the study of human metabolism, mainly in the area of lipids and obesity. His research at The Rockefeller University helped to establish the mechanism of obesity and lipid metabolism. Hirsch joined Rockefeller's faculty in 1954 and remained there for the rest of his career. Hirsch's research helped to support the idea of dynamic interactions among diet, physical activity, general metabolism and obesity. At that time, most scientists considered adipose tissue to be biologically inert, a passive insulator in which the body stored energy in the form of triglycerides. Another important contribution was to point out the relationship between diet and cardiovascular ailments, as well as metabolism disturbance. Hirsch had a natural characteristic of showing a nice smile and greeting for everyone he worked with at the university.

Key words: Hirsch, diet, physical activity, obesity, excess lipids, adipocytes, cardiovascular disease.

La obesidad es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Avances recientes han incrementado el entendimiento sobre los mecanismos celulares por los que

el tejido adiposo induce alteración en los efectos locales y sistémicos; sin embargo, es relevante recordar que Jules Hirsch fue pionero en los estudios de tejido adiposo en obesidad. Sus trabajos iniciales en la Universidad Rockefeller fueron con Edward H. Ahrens, donde aprendió las técnicas de determinación de lípidos en sangre; posteriormente hizo estudios en un modelo experimental donde identificó cambios en la estructura y tamaño de los adipocitos.

Consecutivamente, Hirsch identificó que en el cuerpo humano el tejido adiposo sufre dos efectos para ser capaz de acumular el exceso de calorías que se ingieren mediante la alimentación y no son consumidas por el organismo; esto induce una hipertrofia, lo que significa que crece el adipocito debido a un aumento intracelular de triglicéridos

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social; Hospital Ángeles México.

Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate

Correo electrónico: zarate@att.net.mx

Aceptado: 26-10-2015.

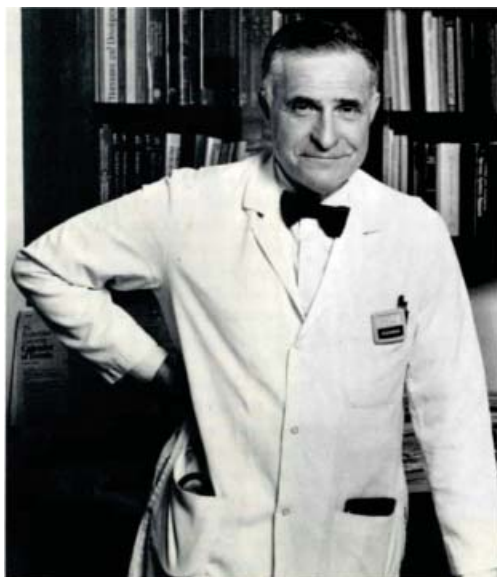
Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

y provoca funciones que se ven alteradas. Sin embargo, este aumento de grasa acumulado produce otro efecto en el tejido adiposo: la hiperplasia, es decir, que se incrementa el número de adipocitos en obesidad. Por lo tanto, con estos efectos en el tejido adiposo, hay mayor facilidad de tener una ganancia de peso. Debido a estas aportaciones de Hirsch, se logró entender que el adipocito no sólo es una célula de almacenamiento, ya que tiene funciones en la producción y regulación de varias hormonas.

Jules Hirsch, quien había nacido en la ciudad de Nueva York el 6 de abril de 1927, descendía de un matrimonio de inmigrantes del este europeo; la madre se dedicaba a las labores domésticas y el padre trabajaba en la elaboración de ropa. Estudió la carrera de médico en la *Southwestern Medical School* de la Universidad de Texas en 1948. Después hizo su internado en el *Duke University Hospital* y la residencia en medicina interna en el *Upstate Medical Center* en Syracuse. En 1954 residió en el *Rockefeller University Hospital* como becario en investigación durante dos años y por su notable actuación, fue designado como profesor asistente en dicha universidad. Pronto formó parte del profesorado universitario y fundó el *Laboratory of Human Behavior and Metabolism* en 1957; ahí permaneció como director hasta su jubilación como profesor emérito en 1985 (Figura 1). Al mismo tiempo, fungió como “*physician in chief*” en el hospital universitario durante cuatro años.^{1,2}

En sus trabajos iniciales bajo la tutela de Edward H. Ahrens adquirió una gran habilidad en las técnicas de ex-

tracción y purificación de los lípidos tanto circulantes como extraídos del tejido adiposo, lo cual le permitió establecer que existía una diferencia tanto en el tipo de lípidos como en la cantidad de adipocitos entre las personas obesas comparadas con las que tenían un peso corporal normal. De manera experimental, utilizando roedores, pudo demostrar que si se realizaba una lipectomía parcial aparecía hiperfagia, que llevaba rápidamente al incremento de tejido adiposo, por lo que propuso que el almacenamiento de grasas regulaba el apetito a nivel del cerebro (Figura 2). Como resultado de la colaboración entre Ahrens y Hirsch, se consiguió el desarrollo de mejores técnicas de cromatografía para la identificación de los lípidos y la función clave que poseían los ácidos grasos libres.^{3,4} A finales de la década de 1950, logró obtener adipocitos subcutáneos mediante la técnica de aguja fina; de esta manera, facilitó el estudio de los adipocitos, demostrando que los triglicéridos constituían el principal componente de la vía metabólica y la portación energética. Visto de otra manera, se concluyó que la glucosa circulante ingresa a la célula y se transforma en glicerol-6-fosfato, que de inmediato se le unen los ácidos grasos libres y de esta manera retornan a la circulación en forma de triglicéridos; además, la cantidad remanente de los ácidos grasos es reciclada para servir como precursor de nuevos triglicéridos (Figura 3).^{5,6}



Jules Hirsch, 1927-2015.

Figura 1. Jules Hirsch en su laboratorio de la Universidad de Rockefeller en Nueva York (circa 1957).

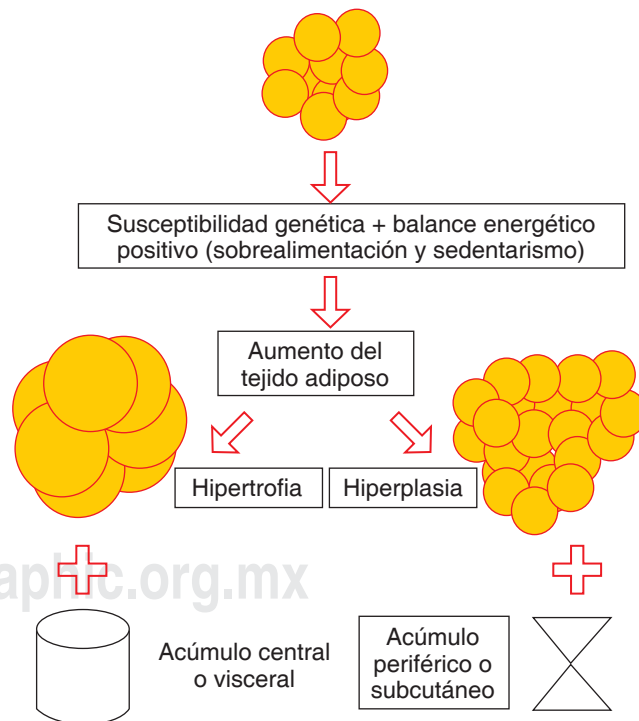


Figura 2. Representación esquemática de la participación metabólica de los adipocitos. Se ilustra el incremento de tamaño y cantidad de adipocitos en la obesidad.

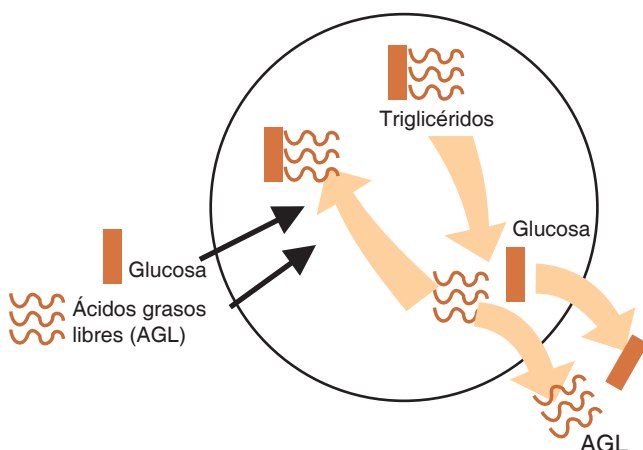


Figura 3. Una forma abreviada de ilustrar cómo la glucosa y los ácidos grasos libres sintetizan intracelularmente los triglicéridos que servirán como energéticos cuando sea requerido. Nótese que los ácidos grasos pueden ser reciclados para la formación de triglicéridos adicionales.

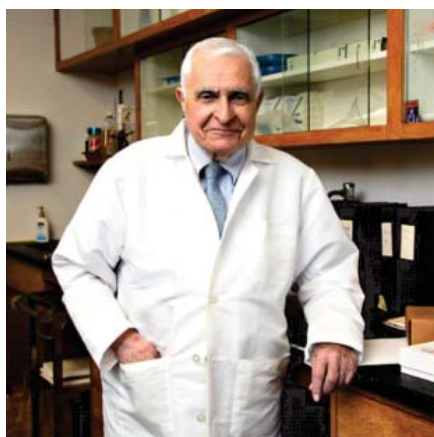
Desde principios del siglo pasado, se aceptaba de una manera pedestre que existían dos tipos de obesidad: la denominada “exógena” por provenir de un exceso alimentario y la que se designaba como “endógena” porque era provocada por un desarreglo metabólico por disfunción glandular, independiente de la voluntad de la persona.

Hirsch es considerado uno de los primeros líderes en el estudio del metabolismo humano y los cambios biológicos que acompañan a la obesidad, independientemente de la voluntad para regular el apetito y la saciedad (Figura 4).⁷⁻⁹ De manera general, se acepta que la evolución natural del ser humano propicia el desarrollo de acumulo de material energético en forma de grasa corporal para protegerse de las épocas ambientales que ocasionan deficiencia alimentaria; por ello, se ha dicho que resulta más sencillo almacenar grasa que perderla. Basado en este principio, Hirsch realizó varios estudios sobre el tipo de ingesta calórica, el almacenamiento y los efectos sobre el peso corporal, y agregó que existe otro factor participativo: el nivel de actividad física muscular.^{9,10} Otra discusión abordó el efecto de la genética y epigenética que participan en la preferencia de acumulo de grasa en el cuerpo. A este respecto, se sabe que en el organismo existen receptores específicos para capturar grasa y que los sitios preferenciales son determinados genéticamente y por cambios en el medio ambiente.^{11,12}

Además, contribuyó de una manera seminal al esclarecimiento del mecanismo de la obesidad, que en la actualidad es uno de los problemas alarmantes que afectan a la salud por su inherente asociación con múltiples trastornos metabólicos y cardiovasculares.¹³⁻¹⁵ Sus estudios también han despertado el interés terapéutico para el desarrollo de nuevos agentes que modifiquen a nivel molecular los re-



Figura 4. Develación de la pintura (extremo izquierdo) de Jules Hirsch (segundo de izquierda a derecha) en la ceremonia conmemorativa de los 100 años del Rockefeller University Hospital en 2010.



Epigrama

“Es más sencillo cambiar de genes que de hábitos. El humano no es más que un animal de costumbres.”

Figura 5.

Jules Hirsch en la época final de su actividad científica (circa 2012).

ceptores tisulares de las grasas circulantes y, de esta manera, el metabolismo. Otra propuesta es encontrar la forma de intervenir sobre el control cerebral del eje apetito-saciedad, así como los agentes de intercomunicación del adipocito con el hipotálamo.

En suma, una gran parte de los estudios realizados por Hirsch (Figura 5) sobre los adipocitos y el metabolismo de las grasas han contribuido al concepto de que el tejido adiposo no es simplemente un almacén de combustible que provee al organismo de energéticos, contando con la participación de moléculas provenientes de otros tejidos y la regulación cerebral del eje apetito-saciedad a nivel del hipotálamo.

RECONOCIMIENTOS

Los autores son investigadores profesionales tanto del SNI/CONACYT como del IMSS; asimismo, declaran la ausencia de cualquier conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Snyder A, Jules Hirsch. *Lancet*. 2015; 386: 950.
2. Bardossi F, Schwartz JN. *The fat's in the fire: [Dr. Jules Hirsch]*. Book 23. Rockefeller University Research Profiles; 1985.
3. Hirsch J, Gallian E. Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. *J Lipid Res*. 1968; 9 (1): 110-119.
4. Faust IM, Johnson PR, Hirsch J. Non compensation of adipose mass in partially lipectomized mice and rats. *Am J Physiol*. 1976; 231 (2): 539-544.
5. Hirsch J, Farquhar JW, Ahrens E, Peterson M, Stoffel W. Studies of adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr*. 1960; 8: 499-511.
6. Lelliot C, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *Int J Obes*. 2004; 28: S22-S28.
7. Faust IM, Johnson P, Hirsch J. Role of adipocyte geometry in eating behavior. *Science*. 1978; 200 (4349): 1505.
8. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995; 332: 621-628.
9. Hirsch J. Obesity: matter over mind? *Cerebrum*. 2003; 5: 7-18.
10. Hirsch J. One thing leads to another. *J Clin Invest*. 2004; 114: 1040-1043.
11. Havel PJ. Update on adipocyte hormones. Regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes*. 2004; 53 (Suppl 1): S143-S151.
12. Manuel-Apolinar L, Rocha L, Damasio L, Tesoro-Cruz E, Zarate A. Role of prenatal undernutrition in expression serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: implications of food intake. *Mol Med Rep*. 2014; 9: 407-412.
13. Manuel L, Zárate A, Hernández M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de la energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Med*. 2012; 10: 154-157.
14. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. El tratamiento del colesterol alterado en una encrucijada terapéutica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012; 50: 1-4.
15. Zárate A, Manuel L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Arch Cardiol Méx*. 2015, In press.