

Fisiopatología de la obesidad

Sergio Hernández-Jiménez*

"Los factores hereditarios juegan un papel importante... La combinación entre la indulgencia en la alimentación y la bebida, y una vida sedentaria parecen provocar la enfermedad."

William Osler, 1893.

Resumen

La obesidad tiene muchas causas. La sobrealimentación y la baja actividad física producen acumulación de un exceso de grasa corporal. Existen diferencias individuales en el procesamiento energético y en la tendencia hacia el almacenamiento de calorías, así como diferencias poblacionales (etnia, hábitos dietéticos, aumento de esperanza de vida). Aunque los factores genéticos probablemente establezcan el escenario de la obesidad, la dieta, el ejercicio y el estilo de vida son los que determinan la magnitud del problema. Como consecuencia de la complejidad de los mecanismos que producen la obesidad y las múltiples patologías que exacerba, todos los modelos utilizados en el estudio y tratamiento de este padecimiento resultan limitados. Aunque surgen nuevas evidencias sobre la influencia genética y el desequilibrio neuroendocrino de la obesidad, es necesario considerar un modelo holístico en el que factores biológicos y psicosociales interactúen en forma compleja. De esta forma se esperarán mejores resultados en su comprensión, prevención y tratamiento de este importante problema de salud.

Palabras clave: *obesidad, genética, neuroendocrinología, influencia ambiental.*

Cuando alguna enfermedad es producida por diversos factores, surgen diferentes definiciones y explicaciones etiológicas. Tal es el caso de la obesidad, cuyo análisis conceptual puede ser tan diverso dependiendo del enfoque con que se aborde. Su definición varía desde el concepto más claro y simple (alteración de la composición corporal caracterizada por un exceso de grasa), hasta la más compleja (desequilibrio entre el aporte y el gasto energético que es producido por una serie de alteraciones genéticas, bioquímicas, dietéticas y conductuales). Además, el problema se complica aún más cuando se involucran diferentes factores de una población como son la etnia, los hábitos dietéticos y la disminución de la vulnerabilidad a las enfermedades que previamente limitaban la esperanza de vida y que le confieren la oportunidad de ganar peso.

Summary

Obesity is a multi-cause syndrome. Overfeeding and low exercise produces excess of body fat. There are individual and population differences in energy balance, (ethnicity, diet behavior, longer life expectancies). Genetic factors may influence the setting of obesity, but the calorie intake, physical activity, and lifestyle are critical determinants. As a consequence of the complex mechanisms involved in the pathogenesis of this syndrome and its complications, each model used in the diagnostic and therapeutic approach are partial. New evidences on the genetic and neuroendocrine factors in obesity are emerging, however, a holistic model is needed to understand this syndrome where biologic, psychological and social factors act together in a very intricate way. Using this model, better understanding in prevention and treatment is expected.

Key words: *Obesity, Genetics, Neuroendocrinology, Environmental factors.*

En muchos sujetos afectados, es claro que la sobrealimentación y la baja actividad física producen la acumulación de un exceso de grasa corporal. Sin embargo, existen muchas diferencias individuales en el procesamiento energético y en la tendencia hacia el almacenamiento de calorías.

A continuación se proporcionará una breve descripción del gran complejo de factores interrelacionados. Al exponer las distintas causas, se puede constituir un grupo de síndromes basados en diferentes orígenes. Algunas clasificaciones etiológicas tratan de comprender el fenómeno en distintas categorías, (Cuadro I). Desafortunadamente, es una combinación de estos factores lo que afecta con este procedimiento a la mayoría de las personas.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Departamento de Endocrinología y metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15 Sección XVI Tlalpan C.P. 14000, México, D.F. Correo electrónico.: sergiohdz@hotmail.com



Figura 1. Enfoque biopsicosocial de la obesidad.

La genética parece establecer el escenario de la obesidad, sin embargo, la dieta, el ejercicio y el estilo de vida son los que determinan la magnitud del problema. Es conveniente analizar la fisiopatología de la obesidad desde un enfoque holístico (Figura 1).

Factores genéticos

Observaciones iniciales basadas en la comparación de gemelos idénticos expuestos a diferentes condiciones ambientales, establecieron que el impacto de la genética como factor causal de la obesidad era de aproximadamente 30-40%, mientras que al ambiente se le atribuía 60-70%.¹ En algunas otras series, la influencia genética de la obesidad ha variado de 20 a 80%, dependiendo de algunas características particulares de la obesidad (tipo central, edad de aparición, etc).²

En la investigación de los factores genéticos reguladores de la saciedad y de la grasa corporal, se han realizado diversos estudios en modelos animales. Como resultado de estos análisis se han descrito principalmente cinco defectos genéticos, (Cuadro II).

También se han estudiado modelos animales transgénicos, en los que se han descrito genes involucrados con el aumento de la grasa corporal y como son aquellos que lo están con la supresión del receptor de melanocortina-4, en la reducción del receptor de glucocorticoides en cerebro, en la sobreexpresión de la hormona liberadora de corticotropina, en la supresión de la proteína desacopladora en tejido adiposo pardo, en la sobreexpresión de la proteína agouti, en la supresión del receptor beta-3 adrenérgico y en la disfunción de GLUT-4 en grasa y de la molécula de adhesión intracelular-1, entre otros.

En humanos, existen síndromes genéticos claramente identificados en los que la obesidad es característica (por

Cuadro II. Alteraciones genéticas productoras de obesidad en roedores.

Gen alterado	Expresión fenotípica	Efecto
Gen agouti	Sobreexpresión en muchos tejidos de la proteína agouti (péptido de 133 aminoácidos)	Inhibición competitiva de la hormona estimulante de melanocitos al receptor hipotalámico de melanocortina-4, el cual modula el apetito.
Gen de la leptina	En ratones ob/ob se produce una leptina truncada	Hiperfagia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e infertilidad.
Gen del receptor de la leptina	En ratones diabéticos (db/db) y en ratas Zucker se produce una delección extracelular	Similar a los ratones deficientes de leptina
Gen Fat	Ausencia de carboxipeptidasa E	Deficiencia en el procesamiento de varias hormonas, incluyendo proinsulina
Gen Tub	Alteración en fosfatasa (?)	Retinitis, daño hipotalámico y estimulación del apetito

Cuadro I. Etiología de la obesidad.

Causas	
Dietéticas	Malos hábitos de alimentación desde la infancia Obesidad hiperfágica progresiva Comidas frecuentes Dietas altas en grasas Sobrealimentación
Genéticas	Alteraciones autosómicas recesivas Alteraciones autosómicas dominantes Alteraciones ligadas al X Alteraciones cromosómicas
Neuroendocrinas	Síndrome hipotalámico Síndrome de Cushing Hipotiroidismo Síndrome de ovarios poliquísticos Hipogonadismo Deficiencia de hormona del crecimiento Pseudohipoparatiroidismo Síndrome del "comer nocturno" Trastorno alimentario por "atracción"
Conductuales y sociales	Factores socioeconómicos Variaciones étnicas Factores psicológicos Restricción y desinhibición Trastorno afectivo estacional
Iatrogénicas	Fármacos Daño hipotalámico
Por sedentarismo	Inactividad forzada (postración prolongada) Envejecimiento

ejemplo, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Bardet-Biedl. Sin embargo, las alteraciones genéticas relacionadas a obesidad sólo se han identificado en muy pocos individuos (mutaciones en leptina y su receptor, en el receptor de melanocortina 4, en la proopiomelanocortina y en la endopeptidasa prohormona convertasa-1, en el receptor beta 3 adrenérgico, en el receptor activador de la

proliferación de peroxisomas gamma-2, por mencionar algunos). Pese al descubrimiento de estas alteraciones monogénicas, el modelo genético en la mayor parte de los casos de obesidad en humanos es de naturaleza poligénica (no mendeliana). En el estudio del genoma de la obesidad en humanos, se ha determinado que existen por los menos 15 genes que se asocian de manera significativa con la grasa corporal o el porcentaje de grasa corporal y 5 genes relacionados con la cantidad de grasa visceral abdominal.³ Pero en grandes estudios de encuesta, se han identificado más de 250 genes, marcadores y regiones cromosómicas relacionadas con la obesidad.⁴

Por lo tanto, en humanos, las potenciales interacciones entre múltiples genes y la interacción de éstos genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la obesidad.

Factores fisiológicos

La acumulación de grasa corporal requiere del aumento en la relación aporte/gasto energético durante un largo período. Sin embargo, la simplicidad de esta premisa se desvanece al incluir el efecto modulador de otras variables fisiológicas como son las influencias del desarrollo intrauterino, la función hormonal (hormona de crecimiento y hormonas reproductivas) y la fina regulación de los sistemas de retroalimentación que tratan de mantener un constante balance energético.

En un estudio en sujetos obesos y no obesos que fueron sometidos a períodos de restricción calórica y de exceso de calorías, al perder 10-20% de peso corporal, se observó disminución del gasto energético total y de reposo, situación adaptativa a la deprivación calórica. Con el aumento de peso se observó incremento en el gasto energético, situación que retrasaba la ganancia ponderal. Estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo compensador que tienden a mantener el peso corporal.⁵

Fisiológicamente, existen muchas hormonas y péptidos que actúan en un sistema de retroalimentación integrado por el sistema gastrointestinal, los adipocitos, el hipotálamo y el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal.

Los principales inhibidores del apetito a nivel gastrointestinal son el péptido glucagonoide-1, el segmento de aminoácidos 6-29 del glucagon, la colecistoquinina, la enterostatina, el polipéptido Y 3-36 y la GHRlina. Además, la distensión y las contracciones gástricas producen señales de saciedad y de disminución del apetito. Este sistema de gran precisión se ve influido además por las concentraciones de glucosa en suero. Cuando la glucemia se reduce en un 10%, se producen aumento del apetito.⁶

El descubrimiento de la leptina y de las interacciones con su receptor han establecido nuevas vías de investigación en la fisiopatología de la obesidad. Si bien se ha establecido que la leptina es una proteína fundamental en el equilibrio energético en roedores, su papel fisiológico y los mecanismos de regulación de su secreción en humanos ha sido objeto de gran interés.

Esta hormona proteica la secretan los adipocitos en respuesta a la activación de receptores de insulina, de hormonas adipogénicas, de los receptores adrenérgicos y al detectarse una repleción de grasa. Dicha secreción tiene periodicidad de 7 minutos y variación diurna. Al liberarse la hormona, estimula a su receptor localizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo, que induce liberación del neuropéptido, cuyas principales funciones son la supresión del apetito y la estimulación de la función tiroidea, del sistema nervioso simpático y por lo tanto, de la termogénesis. Todos estos efectos tienden a limitar la ganancia de peso. Por lo tanto, el adipocito y el hipotálamo forman un mecanismo de retroalimentación endocrino clásico, en el que la adipogénesis y la lipólisis se revelan como procesos altamente regulados.

Además de esta vía existen muchas señales aferentes que afectan al aporte y al gasto energético. El adipocito recibe además una significativa cantidad de señales del tracto gastrointestinal, del sistema nervioso periférico y del sistema endocrino. La integración de estos sistemas tiene como finalidad la adecuada adaptación a períodos de privación de alimentos, pero conlleva a una pobre adaptación a la sobrealimentación.

En diversos estudios se ha corroborado la existencia de una relación directa de la hiperleptinemia con el porcentaje de grasa corporal, situación que hace concebir una resistencia a la leptina.⁷ Esta resistencia puede producirse a diferentes niveles: en el transporte a través de la barrera hematoencefálica, en su receptor hipotalámico y/o en otros circuitos neuronales en los que influye esta hormona. Por ejemplo, recientemente se han descrito alteraciones en el transporte de la leptina a nivel de la barrera hematoencefálica mediada por hipertrigliceridemia.⁸

Además del papel que tiene la leptina en el origen de la obesidad han surgido reportes sobre el efecto deletéreo de la hiperleptinemia en las complicaciones de la obesidad. Se ha descrito que la leptina produce resistencia a la insulina en hepatocitos (efecto mediado por la desfosforilación del sustrato del receptor de insulina-1) y que tiene efectos inductores de fibrosis en varias enfermedades hepáticas crónicas e etiología metabólica o tóxica.⁹⁻¹¹

El hipotálamo ejerce el control sobre el apetito, la saciedad y la termogénesis. Para que se lleve a cabo esta función se requiere de mediadores como señales aferentes hormonales (leptina, glucemia), regulación por el sistema nervioso autónomo a través de aferencias vagales, del sistema gastrointestinal e inclusive de estímulos provenientes de orofaringe. Los principales centros involucrados en esta regulación son los núcleos del tracto solitario, el núcleo arqueado y en el núcleo paraventricular, así como las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo y la amígdala. En los núcleos arcuado y ventromedial la leptina tiene acción sobre el control de la saciedad. Cuando hay destrucción del hipotálamo ventromedial, la leptina es incapaz de suprimir la ingesta de alimentos a este nivel.

En este proceso, también se encuentra involucrado un gran número de monoaminas (como la norepinefrina y la serotonina) y otros neurotransmisores o neuromodulares,¹² (Cuadro III).

Cuadro III. Factores que modulan el apetito.

Estimuladores	Inhibidores
Neuropéptido Y	Colecistoquinina
Dinorfina	Enterostatina
GHRH.	
Norepinefrina	
Orexina-A	
Orexina-B (hipocretina)	
Hormona estimulante de melanocitos	
Péptico relacionado a agouti	
Pro opiomelanocortina	

Otras anomalías metabólicas relacionadas a la patogenia de la obesidad son defectos en la regulación de la lipólisis,¹³ acciones en tejido adiposo del sistema renina angiotensina,¹⁴ del factor de necrosis tumoral (FNT)¹⁵ y de varios sistemas neuropeptídicos y otras redes anatómico funcionales.^{16,17} En este último apartado se ha implicado al desequilibrio del sistema nervioso autónomo con la obesidad y el síndrome metabólico. En modelos animales a los cuales se suprimen los receptores beta adrenérgicos, se observa una consecuente obesidad

grave, debido a una falla en la termogénesis inducida por dieta.¹⁸ Estudios de la población Pima han relacionado la baja actividad simpático adrenal a la ganancia de peso.¹⁹

Otro factor etiológico de suma importancia lo constituye el proceso de envejecimiento, durante el cual existen varios elementos condicionantes del aumento de peso y de los cambios en la distribución de la grasa corporal, como son la disminución de la actividad física y de las respuestas metabólicas a modificaciones dietéticas o ambientales; cambios hormonales (por ejemplo, la disminución de estrógenos y progesterona altera la biología del adipocito), la aparición de comorbilidades, de alteraciones conductuales (depresión), entre otras.

Conforme se avanza en el conocimiento de la obesidad, se van descubriendo nuevas rutas e interacciones fisiopatológicas, a las cuales será cada vez más difícil atribuir un mayor impacto patogénico.

Factores ambientales

El aumento exagerado en la prevalencia de la obesidad en los últimos 20 años se ha propiciado también por cambios en el ambiente que condicionan el aumento del aporte energético y la disminución de la actividad física, inclusive en sujetos sin predisposición genética.

La influencia ambiental puede iniciarse desde la gestación. Estudios diversos han relacionado a la obesidad con la exposición prenatal a un exceso en la ingesta calórica, a diabetes, tabaquismo y a la ausencia de lactancia.²⁰⁻²²

El aumento de peso es muy común en personas que han dejado de fumar. Esto se ha atribuido a la suspensión de la exposición a nicotina. La ganancia promedio es de 4 a 5 kg. en 4 a 6 meses. Se ha estimado que la suspensión del tabaquismo incrementa a 2.4 veces el riesgo de obesidad en comparación con los no fumadores.²³

El estilo de vida sedentario, cada vez más frecuente, es un importante factor condicionante de obesidad. Algunos autores sugieren que la disminución del gasto calórico puede tener mayor impacto que el aumento en el aporte calórico.²⁴ En el Estudio de Salud de Enfermeras se reportó que ver televisión durante 2 horas al día se asocia a un aumento del 23 y 14% en el riesgo de obesidad y diabetes, respectivamente.²⁵ La reducción en el número de horas de ver televisión ha demostrado reducir la aparición de obesidad.²⁶ La obesidad es más prevalente en adultos con incapacidades físicas, sensoriales o con enfermedades mentales.²⁷

La notoria relación del ambiente con la fisiología tiene representación en la epidemia de obesidad en países industrializados. Ha surgido una abundante disponibilidad de comida, la ingesta de alimentos predomina al final del día y se ha reducido la actividad física. Esta llamada "mutación ambiental" ocasiona pérdida que el sistema

nervioso central (SNC) susceptible, pierda su capacidad para detectar los ritmos internos y externos. Puesto que el SNC emplea al sistema nervioso autónomo (SNA) para regular el ritmo interno, se ha propuesto que este desequilibrio y pérdida del ritmo sean los mecanismos más importante en el origen del síndrome metabólico.²⁸

Factores psicosociales

Han surgido descripciones de algunos trastornos psiquiátricos relacionados a la obesidad. El síndrome del "comer nocturno" se define como el consumo de al menos 25% (generalmente más de 50%) de la energía entre la cena y el desayuno del siguiente día. Es un trastorno de la alimentación del obeso que se acompaña de alteraciones del sueño y ha sido considerado como un componente de la apnea del sueño. Ocurre en 10-64% de los sujetos obesos. El trastorno alimentario por atracón es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por el consumo de grandes cantidades de comida en un periodo relativamente corto, con la sensación subjetiva de pérdida de control y sin una conducta compensatoria. Su prevalencia es de 7.6 a 30% en distintos grupos de obesos.²⁹

La obesidad hiperfágica progresiva se inicia desde la infancia, y los sujetos afectados generalmente tienen >140 kg de peso a los 30 años.³⁰

La obesidad es más prevalente en los sujetos de nivel socioeconómico bajo, aunque no se ha determinado la razón precisa de este hallazgo. Otros determinantes sociales que han contribuido al aumento de la prevalencia de obesidad son los fenómenos migratorios, la transculturización, el aumento de las porciones de alimentos, las condiciones de urbanización no aptas para caminar, la falta de la cultura nutricional, las ofertas sin fin de soluciones fantásticas para la obesidad y las condiciones económicas que favorecen todo lo anterior. Estas circunstancias hacen de la obesidad una consecuencia inevitable.

Conclusiones

Aunque cada vez surgen nuevas evidencias sobre la influencia genética y el desequilibrio neuroendocrino de la obesidad, es necesario considerar un modelo holístico en el que factores biológicos y psicosociales interactúan en forma compleja. De esta forma, se esperarán mejores resultados en su comprensión, prevención y tratamiento de este importante problema de salud.

Referencias

1. **Bouchard C, Després JP, Mauriege P.** Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993;14:72-93.

2. **Groop L, Orho-Melander M.** The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;205:105-20.
3. **Sims EAH.** Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism* 2001;50:1499-1504.
4. **Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, et al.** The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res* 2001;9:135-169.
5. **Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J.** Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.
6. **Campfield LA, Brandon P, Smith FJ.** On-line continuous measurement of blood glucose and meal pattern in free-feeding rats: the role of glucose in meal initiation. *Brain Res Bull* 1985;14:605-16.
7. **Rosenbaum M, Nicholson M, Hirsch J, et al.** Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3647-54.
8. **Banks WA, Coon AB, Moinuddin A, Schultz JM, Nakaoka R, Morley J.** Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 2004;53:1253-60.
9. **Cohen B, Novick D, Rubinstein M.** Modulation of insulin activity by leptin. *Science* 1996;274:1185-8.
10. **Crespo J, Rivero M, Fabrega E.** Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2002;47:604-10.
11. **Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR.** Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-13.
12. **Campfield LA.** Neurobiology of OB protein (leptin). *Horm Res* 2000;26:1-11.
13. **Sheehan MT, Jensen MD.** Metabolic complications of obesity. Pathophysiologic considerations. *Med Clin North Am* 2000;84:363-85.
14. **Goossens GH, Blaak EE, Van Baak MA.** Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obes Rev* 2003;4:43-55.
15. **Bullo-Bonet M, García-Lorda P, López-Soriano FJ, Argiles JM, Salas-Salvado J, Bullo-Bonet M, et al.** Tumour necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Lett* 1999(28);451:215-9.
16. **Cummings DE, Schwartz MW.** Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;54:453-71.
17. **Pi-Sunyer FX.** The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002;10(Suppl 2):97S-104S.
18. **Bachman, ES, Dhillon, H, Zhang, CY, et al.** BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002;297:843-5.
19. **Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E.** A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 1997;5:341-7.
20. **Power C, Jefferis BJ.** Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol* 2002;31:413-9.
21. **Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE.** Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):B142.
22. **Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al.** Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
23. **Flegal, KM, Troiano, RP, Pamuk, ER, et al.** The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1165-70.
24. **Prentice AM, Jebb SA.** Obesity in Britain: gluttony or sloth? *Br Med J* 1995;311:437-9.
25. **Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC.** Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
26. **Robinson TN.** Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1561-7.
27. **Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD.** Energy expenditure of nonexercise activity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1451-4.
28. **Kreier F, Yilmaz A, Kalsbeek A, Romijn JA, Sauerwein HP, et al.** Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic imbalance and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:2652-6.
29. **Stunkard A, Berkowitz R, Wadden T, et al.** Binge eating and the night-eating syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;19:45-62.
30. **Bray, GA.** The obese patient: In: Major problems in internal medicine. 9th ed. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders;1976.