

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Actualización de los conceptos sobre la patogénesis de la obesidad

Update of concepts on obesity pathogenesis

Arturo Orrego M.¹, John Jairo Orrego B.²

¹ Médico Internista Endocrinólogo, Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

² Médico Internista, Endocrinólogo de la Universidad de Michigan.

Fecha de recepción: 24/08/2018

Fecha de aceptación: 19/09/2018

Definición

La obesidad se define como un exceso de los depósitos de grasa. Para la cuantificación del exceso del tejido adiposo se requieren ciertos instrumentos que no se utilizan de rutina, por ejemplo: resonancia magnética o por absorciometría dual de energía de la grasa, con los cuales se pretende conseguir una definición más específica. En cambio, la valoración de la obesidad más utilizada es el cálculo del índice de masa corporal (IMC), el cual expresa el peso en kilogramos/dividido por la altura (en metros²). Se considera como límite de IMC en adultos 25 kg/m²; se acepta como obesidad en adultos un IMC > 30 Kg/m²; IMC entre 25 y 30 Kg/m² indica sobrepeso. El grado de obesidad se puede agrupar en clase 1, un IMC entre 30 y < 35; clase 2 IMC entre 35 y > 40 y clase 3 un IMC mayor de 40⁽¹⁾. Se necesitan ajustes del IMC en niños y por el sexo.

El IMC satisface las necesidades para estimar la masa de adipocitos a nivel de las poblaciones, y definir la susceptibilidad a las diferentes complicaciones de la obesidad. Sin embargo, no es útil para definir el grado de obesidad individual, debido a las variaciones del músculo esquelético y a otros componentes del tejido magro. El exceso del tejido muscular en atletas o personas que practican atletismo puede dar origen a un error en el IMC.

En la mayoría de las enfermedades endocrinas se tienen tratamientos efectivos basados en el conocimiento de los mecanismos que producen la alteración. Este no es el caso de la obesidad, de la cual tenemos muy pocos conocimientos de su patogénesis, a pesar de décadas de investigación y del derroche de billones de dólares cada año en su tratamiento. El interés por el estudio de esta entidad y de su tratamiento es debido a que la tercera parte de los adultos en Estados Unidos sufren esta afección⁽³⁻⁷⁾.

Definición

Obesity is defined as excess of fat deposits. To quantify excess of adipose tissue the use of certain instruments not routinely utilized is required, e.g. magnetic resonance or by means of fat dual-energy absorptiometry aimed to obtain a more specific definition. Instead, the most commonly used obesity assessment is the body mass index, BMI, which shows ratio between weight in kg. over height in m². BMI limit in adults is considered to be 25 kg/m²; it is accepted as obesity in adults a BMI > 30 Kg/m²; BMI among 25 and 30 Kg/m² means overweight. Obesity degree may be grouped in class 1, BMI between 30 and < 35; class 2, BMI between 35 and > 40; and class 3, BMI over 40⁽¹⁾. BMI adjustments for children and gender are necessary.

BMI meets the needs to estimate adipocytes mass at population levels and define susceptibility to the several complications obesity poses. Nevertheless, it is not of use to define individual obesity degree, due to variations of skeletal muscle and other components of lean tissue. Excess of muscle tissue among athletes of people who practice athletic sports may cause BMI error.

In the majority of endocrine sicknesses effective treatments are available, based on knowledge of mechanisms producing alteration. Such is not the case of obesity, of which we have little knowledge on its pathogenesis, despite decades of research and the millions of dollars spent on its treatment every year. Interest for the study of this entity and its treatment is due to the fact that 1/3 of adults in the USA suffer from this problem⁽³⁻⁷⁾.

Homeostasis de la energía y el control fisiológico de los depósitos de grasa

Se ha dado por aceptado erróneamente que la patogénesis de la obesidad es simple. Se debería a un exceso en la ingestión de calorías que excedería a las utilizadas diariamente y que se depositarían como tejido grasa. Sin embargo, un acúmulo de evidencia indica que la patogénesis de la obesidad no es tan simple y que se debe a otros factores distintos a la acumulación pasiva del exceso de calorías.

Estudios de investigación que han valorado la respuesta de adaptación de los humanos con peso normal y de animales han demostrado que fisiológicamente existe un sistema importante de homeostasis energética. La pérdida de peso inducida por restricción calórica, por ejemplo, resulta en un aumento de los deseos de ingestión de alimentos y una reducción en el gasto de energía. Estas respuestas, ambas disminuyen la pérdida de peso y favorecen la recuperación del peso perdido, los cuales pueden persistir durante años, con tal de que los depósitos de grasa no hayan retornado a los niveles basales⁽⁸⁾. Estas respuestas de adaptación a la pérdida de peso se describen también en ambos individuos, los obesos o delgados⁽⁹⁾, lo que sugiere que la patogénesis de la obesidad involucra las defensas de niveles más altos de grasa corporal. Este hallazgo ofrece una explicación plausible para la muy frecuente recuperación del peso perdido, tan común en la mayoría de los tratamientos de la obesidad^(10,11).

Contrariamente, los individuos con peso normal responden a un exceso de hiperalimentación con aumento de la energía utilizada y reducción de la sensación de hambre. Una vez que se discontinúa la alimentación forzada, se observa una disminución del apetito y un aumento en el consumo de energía. Los estudios sobre hiperalimentación muestran que es muy difícil para personas con peso normal obtener y sostener experimentalmente la inducción de aumento de peso⁽¹²⁾. Los individuos que son obesos también resisten el aumento de peso inducido por hiperalimentación forzada⁽¹³⁾. Lo que sugiere que el exceso de grasa parece que está sujeto a una defensa biológica.

La homeostasis de la energía y la leptina

La leptina, hormona secretada por el tejido graso, cuya concentración circulante es proporcional a la cantidad de la grasa corporal presente en un momento dado es esencial en la relación entre la obesidad y la homeostasis energética⁽¹⁴⁾. Una deficiencia de leptina produce severa hiperfagia y obesidad, tanto en humanos como en animales⁽¹⁵⁾ las cuales disminuyen con la administración de esta hormona en individuos deficientes⁽¹⁶⁾. Es incuestionable que el mantenimiento normal de peso en humanos necesita la interacción de un neurocircuito intacto regulado por leptina.

Esta observación no indica que una deficiencia genética de leptina o de su receptor son causas importantes de obesidad en humanos. Aunque estos individuos si existen son excepcionales⁽¹⁷⁾. Al contrario, la mayoría de los individuos que son obesos presentan elevación de la leptina plasmática, en proporción a la cantidad de grasa presente sugiriendo que la obesidad común y corriente está asociada con resistencia a la leptina, esto es, que se requieren concentraciones suprafisiológicas de leptina circulante para sobrepasar la resistencia tisular a la leptina. Debido a que el adipocito secreta leptina en

proporción al contenido de grasa del organismo, la única forma de elevar la leptina plasmática es por medio de la obesidad.

Se ha pensado que la resistencia a la leptina puede ser la causa de las formas comunes de obesidad, pero estas afirmaciones permanecen sin demostración. No existe definición clara de la resistencia a la leptina⁽¹⁸⁾; la presencia de hiperleptinemia por sí sola no puede aceptarse como evidencia de su existencia⁽¹⁸⁾. Estudios recientes demostraron una respuesta celular a la leptina, activación de la señal intracelular STAT3 en roedores obesos, hiperleptinémicos⁽¹⁹⁾. La cantidad de leptina circulante para activar la respuesta en el sistema nervioso central varía ampliamente entre los individuos, probablemente en relación con factores genéticos, de desarrollo y posiblemente con la dieta. Al parecer algunos individuos obesos pueden requerir más leptina y obesidad para activar los neurocircuitos⁽²⁰⁾ relacionados con la leptina.

Debido a consideraciones en la evolución, el papel primordial jugado por los neurocircuitos relacionados con la leptina es más activo en la prevención de la pérdida de la grasa, lo que se manifiesta en el cerebro por una disminución de las señales de expresión de la leptina. De acuerdo con esta teoría, se concluye que el circuito de la leptina es más sensible a la disminución que al aumento de esta hormona circulante, con una respuesta limitada a la concentración de la leptina circulante por encima de los límites más bajos de sobrecarga que algunos consideran resistencia a la leptina. Se cree que la aparente resistencia a la leptina se debe simplemente al diseño del neurocircuito⁽²⁰⁾.

Insulina, partición de la energía y la obesidad

Se discute como el proceso autónomo de adipogénesis es capaz de llevar las moléculas de ciertos sustratos, preferencialmente a adipocitos por partición de calorías, facilitando un depósito mayor de calorías como grasa. Como apoyo a esta hipótesis está el hecho de que individuos que consumen una dieta isocalórica predominantemente depositan las calorías ingeridas como grasa a expensas del tejido magro⁽²¹⁾.

La mayoría de los individuos obesos tienen incremento absoluto de ambas, la magra y la masa grasa. En cambio, los ratones deficientes en leptina ob/ob, comparativamente con normales con dietas iguales, ganan más masa debido a una reducción en el consumo de energía⁽²²⁾ y preferencialmente almacenan esa masa como grasa, produciendo una absoluta y relativa deficiencia de la masa magra en estos animales. Se desconoce la causa que produce este efecto de partición, pero se ha sugerido que podría deberse a la acción de la leptina en interacción con insulina.

Es evidente que la composición de la dieta "per se", cantidades relativas y tipos específicos de carbohidratos, azúcares y ácidos grasos, independiente del contenido calórico contribu-

yen menos a la etiología de la obesidad que el desbalance entre la ingestión calórica y la utilización; el efecto de la insulina sobre los nutrientes circulantes en la etiología de la obesidad, aún está por demostrarse⁽²³⁾.

Varios investigadores han propuesto que el efecto que componentes específicos de la dieta ejercen sobre la secreción de insulina puede contribuir a la patogénesis de la obesidad a través de los efectos sobre la acumulación de las calorías en adipocitos y no por efecto sobre el balance de energía "per se"⁽²⁴⁾. Esencialmente los carbohidratos en general, los refinados y probablemente los azúcares naturales, se ha propuesto que promueven hiperinsulinemia⁽²⁵⁾, que a su vez derivan la glucosa y los ácidos grasos hacia el tejido graso. Este proceso se ha sugerido produce obesidad, tanto por un efecto directo sobre los adipocitos, el cual favorece el depósito de grasa y por el descenso de sustratos metabólicos circulantes y por un efecto sobre el metabolismo hepático que a su vez estimula la ingestión alimenticia^(21,26,27).

Homeostasis de la energía

Hace más de sesenta años se demostró que el peso corporal está biológicamente protegido. Kennedy^(28,29) sugirió que la masa del tejido graso está protegida por un sistema de retroalimentación negativa⁽²⁹⁾. Específicamente este autor intuyó que señales circulantes informan al cerebro sobre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa. En respuesta, el cerebro hace ajustes compensatorios, tanto en la cantidad de alimentación necesitada como en el consumo energético con el fin de obtener un peso estable. Con el tiempo se ha obtenido la comprobación de esta hipótesis, con la demostración de la existencia de un neurocircuito y de señales moleculares que detectan e informan sobre la cantidad de energía depositada en la grasa, que puede ser disponible en un momento dado.

Tanto las necesidades metabólicas como la recompensa deben tenerse en cuenta en la necesidad de la ingestión de alimentos. La primera es necesaria para aliviar la sensación de hambre, y la segunda está en relación con la satisfacción obtenida con la ingestión de alimentos⁽³⁰⁾.

Control del hipotálamo en el balance energético

Tal vez las neuronas mejor estudiadas en relación con la alimentación son aquellas que expresan el neuropéptido Y (NPY), la proteína Agouti (AgRP), un antagonista de la acción de la melanocortina y el neurotransmisor, el ácido gama aminobutírico (GABA), referido a las neuronas AgRP, localizadas en un área del hipotálamo medio basal, conocido como el núcleo arcuato (ARC), las cuales son activadas en condiciones de un balance energético negativo y de pérdida de peso (vigilia), debido en parte a que en estas condiciones disminuye la concentración plasmática de leptina e insulina, hormonas que inhi-

ben las neuronas del núcleo arcuato⁽³¹⁾. Debido a que durante el ayuno desaparece el efecto inhibitorio de estas hormonas, las neuronas AgRP se activan lo que aumenta el apetito, hiperfagia⁽³²⁾.

Cercanas a las neuronas AgRP del núcleo arcuato están las células que expresan pro-opio melanocortina (POMC) y las productoras del neuropéptido anorexígeno, la hormona alfa melanoestimulante. La ingestión de alimentos reduce la activación del receptor melanocortina 4, situado en el núcleo paraventricular hipotalámico, y en otras áreas del cerebro, la leptina estimula las neuronas POMC⁽³³⁾. En condiciones de un balance energético negativo y de deficiencia de leptina, se inhiben las neuronas POMC⁽³⁴⁾ y se activan las neuronas AgRP⁽³³⁾.

Como la leptina para reducir la ingestión alimenticia y disminuir el peso necesita la presencia de un sistema melanocortina intacto, las mutaciones que afectan este control causan hiperfagia y obesidad, en ambos, humanos y roedores⁽¹⁷⁾, condiciones que son incrementadas con la ingestión de dietas agradables al gusto.

Recientemente, se informó que adyacentes a las neuronas AgRP y las POMC, en el núcleo arcuato, existe un grupo de neuronas no descrito con anterioridad, de poder excitatorio marcado, que cuando son activadas, rápida e intensamente inhiben la ingestión de alimentos⁽²¹⁾.

Digno de enfatizar es que la regulación de la ingestión compromete distintos componentes que operan en tiempos diferentes. Algunos mecanismos neurohumorales se manifiestan rápidamente y por corto tiempo, en cambio otros son modestos pero de acción sostenida por intervalos más largos; la clasificación de estos comportamientos necesita mayores estudios⁽²¹⁾.

Determinantes del comportamiento alimentario

Más allá del sistema de control, las modificaciones de ambos, el tipo y la variedad de nutrientes que se consumen pueden alterar la cantidad de los alimentos ingeridos. Por ejemplo, la presentación del mismo alimento en igual forma puede reducir la ingestión, fenómeno conocido como saciedad específica sensorial⁽²¹⁾. Una presentación variable de los mismos alimentos puede revertir el efecto anterior, aunque no haya variación en la composición de la dieta. Aun factores tales como el tamaño del plato, la cantidad de gente presente durante la comida, los comentarios, etcétera, pueden alterar la cantidad de alimentos consumidos. Lo difícil de saber es hasta dónde estos factores contribuyen a la alteración continuada en el balance energético y en la pérdida de peso.

Un aumento neto en la energía almacenada no puede ocurrir a menos que la energía ingerida sobrepase la consumida⁽²¹⁾. Infortunadamente, con las intervenciones terapéuticas en la disminución de la ingesta calórica suficiente para perder peso, se produce una respuesta compensatoria en el aumento

de la ingestión alimenticia. Por estas razones, se necesita habilidad para influenciar y manipular clínicamente la ingestión energética, cuello de botella en el tratamiento de la obesidad.

Patogénesis de los mecanismos que producen obesidad

En la **tabla 1** se describen los diferentes factores en la patogénesis de la obesidad.

Tabla 1. Mecanismos de la patogénesis de la obesidad

Factores genéticos
Interacción entre genes, desarrollo y ambientes
Modificaciones epigenéticas
Factores de desarrollo
Evidencias a favor y en contra
Factores debidos a los padres o a la dieta
Hiponutrición o la obesidad
Papel de las EDCs
Papel de las PFCs y de las BPA
Papel del microbioma intestinal
Factores sociales y económicos
La composición de la dieta y los riesgos de obesidad
Papel de la vida sedentaria, el ejercicio
Abandono del cigarrillo
Factores infecciosos
Mecanismos biológicos de defensa en la conservación del exceso de grasa

Factores genéticos: evidencias en pro y en contra

Según estudios en gemelos y en niños adoptados, se sugiere que del 25% al 50% del riesgo para presentar obesidad es heredable⁽²¹⁾. Existe evidencia de que en la evolución, el genoma del *Homo sapiens* fue enriquecido con alelos que conservaban calorías y resistían trastornos responsables de pérdida de peso que pudieran alterar por efecto sobre la masa adiposa la capacidad de procrear⁽²¹⁾. Otros piensan que debido a la habilidad mayor de defenderse de los depredadores, gracias a armas más eficientes, a un mayor contacto social y aprendizaje, nuestros antepasados se hicieron menos ágiles para escapar a la predación, dando origen a mayor obesidad, como resultado de mutaciones al azar.

En los últimos tiempos, en búsqueda de las bases genéticas de la obesidad, se ha llegado a la clonación de las mutaciones *ob* y *db* (en genes que codifican la leptina y sus receptores). Estos a su vez llevaron a la identificación de señales moleculares: LEP → LEPR → POMC, AgRP → PC1- MC4R⁽²¹⁾.

Con la excepción de MC4R, la obesidad debida a mutaciones genéticas es rara. Durante las dos últimas décadas se han realizado estudios GWAS (estudios de asociaciones amplias del ge-

noma) para gran número de genes prevalentes en ciertas obesidades; pero en realidad todavía se necesitan más estudios⁽²¹⁾.

El débil poder predictivo de los alelos relacionados con GWASs en la obesidad ha sugerido que existen otros alelos (materia oscura), de frecuencia mucho menor y mayor impacto genético, pero que todavía están sin descubrir⁽²¹⁾, para cuya identificación se necesitaría obtener la secuencia del total exoma de los pacientes obesos en estudio. Se ha sugerido que la interacción de diferentes alelos en riesgo y factores ambientales son los que constituyen un peligro para la aparición de la obesidad⁽²¹⁾.

Se ha creído más recientemente que existe la posibilidad de que los genes que contribuyen a la predisposición de presentar obesidad, a través de un efecto directo sobre la captación de energía y el consumo, pueden influenciar la respuesta a factores ambientales, la exposición intrauterina y perinatal a dietas, toxinas obesogénicas y otras. Se necesitan todavía muchos estudios para clasificar estos tópicos⁽²¹⁾.

Papel de las modificaciones epigenéticas

Colectivamente, existe evidencia de una asociación causal entre la transmisión de marcas epigenéticas y el estado nutricional en el periodo de la periconcepción y la programación de riesgos para desarrollar obesidad. Sin embargo, esta hipótesis tiene muy poca confirmación experimental y de ahí la poca credibilidad para explicar la biología tan compleja de la obesidad, ya sea en el laboratorio o en los seres humanos⁽²¹⁾.

Factores de desarrollo, evidencia en pro y en contra

Existe la evidencia de que la exposición temprana a la desnutrición del feto seguida de una suplencia abundante de alimentos en el periodo posnatal está asociada con un aumento de los riesgos de presentar obesidad⁽²¹⁾; en cambio, la exposición tardía en la gestación o la persistencia de escasos nutrientes después del nacimiento es, con frecuencia un factor protector en la presentación de obesidad⁽²¹⁾.

Se ha observado que algunas de las consecuencias de la exposición gestacional a la desnutrición pueden reversarse con el tratamiento con leptina o ácido fólico durante el periodo neonatal⁽³⁵⁾.

Aunque estudios epidemiológicos sugieren que los estados de carencia alimenticia en las maternas predisponen a obesidad en los hijos de los humanos, se necesita más información para definir si tal mecanismo contribuye al aumento de la prevalencia de la obesidad en humanos, observada en las recientes décadas⁽²¹⁾.

Hipernutrición/Obesidad

Aunque la obesidad de los padres está asociada con el riesgo de obesidad de los hijos, es difícil saber si esta complicación

se debe a factores genéticos o ambientales. En los indios Pima de Estados Unidos, población genéticamente homogénea, con altos riesgos de presentar obesidad y diabetes tipo 2, de origen maternal pero no paternal durante la gestación, acompañada de obesidad temprana, la pérdida de peso, gracias a la cirugía bariátrica previene la transmisión del aumento del riesgo de producir obesidad⁽²¹⁾.

Con estos datos y muchos más que no entraremos a considerar por brevedad se tiene la noción de que la exposición, ya sea a la desnutrición u obesidad, puede aumentar la predisposición a la obesidad en los hijos y que el tiempo de exposición influencia tales efectos.

Papel de EDCs (Endocrine Disrupting Chemicals)

Se ha puesto en evidencia que los productos EDCs pueden tener relación con la presentación de la obesidad, a través del estímulo de la adipogénesis y cambios en la secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hepático⁽³⁶⁾.

Se ha observado que el aumento de la exposición a los EDCs ha traído consigo aumento de la obesidad, por lo cual se ha supuesto una relación de causa-efecto entre estos tóxicos y la obesidad⁽³⁶⁾.

La exposición a estos químicos generalmente se presenta a través de alimentos o bebidas; el feto se contamina a través de la placenta o a través de la leche materna, desde el momento en que nace.

PECs (Perfluorinated Chemicals)

Estos componentes se utilizan para obtener productos más resistentes a las grasas, pinturas y agua. Debido a que se degradan muy lentamente, tienen tendencia a acumularse y a persistir durante muchos años en los tejidos humanos. Algunos de los PECs pueden activar los receptores gama activados por el proliferador de los peroxisomas, los que pueden promover la diferenciación y proliferación de los adipocitos. Existen evidencias en animales y humanos de que estos químicos pueden alterar la metilación de los receptores gama activados por el proliferador de los peroxisomas, relacionados con la promoción o demora en la diferenciación de los adipocitos⁽²¹⁾. Estas sustancias pueden alterar la función tiroidea y aumentar la concentración de glucocorticoides por inhibición de la enzima 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

BPA (Bisphenol A)

El BPA es usado en la producción de policarbonato en los plásticos y en resinas epoxy, por lo cual la ruta principal de exposición en humanos son las botellas, las canecas que transportan alimentos y los empaques de alimentos. Estos productos son transportados a través de la placenta, con mayores

concentraciones en los fetos masculinos. Los jóvenes pueden exponerse a la contaminación con la leche humana^(35,36).

No existe duda de que, distinto a los PFCs, los BPA promueven directamente la adipogénesis por acción sobre los receptores gama activados por el proliferador de los peroxisomas; como no existe evidencia de que estos compuestos por sí solos puedan predisponer a la obesidad, debe pensarse en otros factores sobreagregados como activación de los receptores estrogénicos alfa⁽²¹⁾ o por medio del incremento en la producción de glucocorticoides, por acción de la 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I⁽³⁶⁾ y por medio de otros efectos. En cuanto a la patogénesis de la obesidad, debido a estos compuestos BPA, los resultados han sido inconsistentes no aclaratorios⁽²¹⁾.

La exposición materna a pesticidas organoclorados (diclorodifenil-tricloroetano) y los metiloxiclorados, exponen a los roedores al riesgo de obesidad. Estas observaciones sugieren la posibilidad de efectos transmitidos por medio de cambios epigenéticos en la línea germinal y de una transmisión transgeneracional⁽²¹⁾.

Vistazos sobre la cirugía bariátrica

Por brevedad, resumiremos los hallazgos de la cirugía bariátrica en roedores, la cual lleva a descenso del peso aunque pueda existir un aumento en la ingesta alimenticia⁽²¹⁾. Los autores de la investigación especulan que la reducción de la masa de grasa refleja la reversión de los procesos patogénicos que llevan a la obesidad. Sin embargo, es posible también que no sea la cirugía bariátrica en sí la responsable de la pérdida de grasa, sino que otros factores no relacionados con la patogénesis de la obesidad puedan disminuir la masa adiposa. En uno u otro caso, es evidente que la interacción intestino-cerebro, en ambos casos, puede impactar no solo la ingestión alimenticia sino también la regulación homeostática de la grasa.

El microbioma intestinal y otros factores gastrointestinales

Existen evidencias aceptables de que el tracto gastrointestinal es importante en la patogénesis de la obesidad a través de la secreción de hormonas gastrointestinales o la respuesta a señales del tracto digestivo relacionadas con la composición o cantidad de alimentos, como lo demuestra la respuesta sostenida en la reducción de peso debido a la cirugía bariátrica. Sin embargo, a pesar de la experiencia extensa en humanos y animales con la medición de las hormonas gastrointestinales en respuesta a diferentes tipos de nutrientes en individuos obesos o normales, no se ha evidenciado un papel primordial de las hormonas gastrointestinales, debido más bien a variaciones biológicas inherentes a estas respuestas y a diferencias en el diseño de las investigaciones que hacen imposible comparar resultados. Es común observar en estos estudios incon-

gruencias en los resultados de las mediciones hormonales gastrointestinales en los individuos obesos o normales.

La composición de tres libras de bacterias intestinales en humanos ha sido ligada a riesgos de obesidad⁽²¹⁾. Las modificaciones en la dieta pueden alterar profundamente la composición de las bacterias intestinales, en diferentes niveles del tracto gastrointestinal y la obesidad misma puede afectar la composición de estas bacterias. En estudios experimentales, la transferencia de bacterias dentro del tracto gastrointestinal en ratones libres de gérmenes causa aumento de peso y el efecto es mayor si el donante de bacterias es obeso. Estas y otras experiencias sugieren la posibilidad de que el microbioma del obeso es capaz de obtener mayor cantidad de calorías de los alimentos ingeridos que el microbioma del animal delgado. El problema con esta explicación es que la consecución de más calorías en los alimentos ingeridos traería ajustes en alguna parte de la homeostasis energética (reducción en la ingesta de energía o aumento en el consumo de energía) que limitan la ganancia de peso. Como explicación se ha sugerido que las bacterias producen signos biológicos (tales como butiratos y otros ácidos de estructura corta) que influyen el sistema de la energía homeostática y que la composición de las bacterias intestinales influyen la naturaleza de estos signos.

La evidencia que liga el microbioma intestinal a la obesidad no ha demostrado una relación causal; un análisis de la literatura reciente no pudo encontrar diferencias reales en la composición bacteriana entre obesos y delgados⁽²¹⁾, a través de varios estudios y en diferentes poblaciones. En un estudio clínico reciente no hallaron diferencias con la administración prolongada de antibióticos que modificaran el microbioma intestinal, en cuanto al balance de energía u otras alteraciones metabólicas. Por estas incongruencias, se esperan los resultados de nuevos estudios entre el microbioma intestinal y el riesgo de presentar obesidad⁽²¹⁾.

Composición de la dieta, estilo de vida y los riesgos de obesidad

Aunque un aumento en la ingestión de la energía promedio en relación con el consumo de energía durante las tres últimas décadas puede apreciarse en un aumento de peso > 10 Kg en los Estados Unidos, no necesariamente debido a una mayor ingesta calórica y a menor actividad física, debido a que otros muchos factores pueden alterar este balance energético, el insomnio, cambios de temperatura en el ambiente, el uso de drogas que reducen el peso, disminución en el consumo de cigarrillo, etc.

La composición de la dieta y la obesidad

Se discute extensamente si los lípidos en la dieta utilizados para mejorar el sabor de los nutrientes y la densidad calórica contribuyen al exceso de consumo⁽²¹⁾ o si la ingestión de carbo-

hidratos dietarios por el exceso de producción de insulina juega un papel importante en la presentación de la obesidad. Se sabe que el exceso de carbohidratos y los azúcares refinados en particular aumentan la secreción de insulina. La supresión de la lipólisis y la liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo debido al exceso de insulina lo mismo que el consumo de lípidos, son utilizadas preferencialmente en la formación del tejido graso. Algunos investigadores proponen que la privación de los ácidos grasos circulantes estimula un estado de escasez celular para los tejidos metabólicamente activos, como el corazón, músculos e hígado. Tales cambios despiertan una adaptación en la disminución en el desgaste de energía y un aumento de la ingestión alimenticia, ambos efectos producen obesidad⁽²¹⁾. Con la disminución de los carbohidratos dietarios y su remplazo por grasa se podría disminuir la secreción de insulina a cambio de un aumento en la movilización de la grasa y la oxidación de los ácidos grasos circulantes, efectos que protegen contra la obesidad. Esta hipótesis es discutible. Es improbable que la acción antilipolítica de la insulina sea independiente de la masa grasa. Además, la hiperinsulinemia de la obesidad se asocia con normalidad o elevación de la glucosa circulante y de los ácidos grasos, una combinación inconsistente con un estado de privación celular mediada por insulina⁽²¹⁾.

Cuando el consumo de calorías es constante, la acumulación de grasa no se afecta por cambios en la dieta, aun pronunciados, con el aumento de la grasa, a costa de los carbohidratos en la dieta. En cuanto al riesgo de obesidad, la implicación más clara es que el impacto de un cambio en la composición de la dieta es primariamente debido al número de calorías consumidas; como menos importante están los cambios en el desgaste de energía, la oxidación de la grasa u otros aspectos del manejo de la nutrición.

A pesar de que se creía que las dietas bajas en carbohidratos, altas en grasas, llevaban a una mayor pérdida de peso que las bajas en grasas, experimentalmente la diferencia total fue mínima; no se justifica recomendar una dieta en lugar de la otra para reducción de peso⁽²¹⁾.

Importancia del sedentarismo, el ejercicio, la inactividad física en la termogénesis

Actualmente se acepta que la actividad física es el componente más variable del gasto energético diario. Sin embargo, se ha encontrado que la actividad física es inefectiva como único medio para tratar la obesidad. La explicación de esta paradoja se debe presumiblemente a que entre los individuos susceptibles a ser obesos, el sistema de homeostasis de energía compensa para la pérdida de energía (aumentando la ingestión alimenticia, y así resiste mejor la pérdida de peso)⁽²¹⁾.

Se ha puesto en evidencia que la utilización del ejercicio diario durante 60 minutos, más dieta, durante un tiempo pro-

longado, disminuye la ganancia en la pérdida de peso por un aumento de la masa muscular⁽²¹⁾.

Se ha sugerido que la energía que se gasta pasivamente en actividades que tienen que ver con el diario subsistir (tales como sentarse, levantarse, caminar, trabajo en el computador, tareas del hogar, asociadas con la higiene personal y con actividades ocupacionales, etc.) hacen parte del consumo diario de energía y su falta puede convertirse en un factor de riesgo de obesidad⁽²¹⁾. Se ha demostrado que estas actividades son menores en individuos obesos que en normales y que al parecer no cambian en respuesta al aumento de peso en normales o con la pérdida de peso en individuos obesos⁽²¹⁾. En cuanto a la magnitud de este proceso, en un estudio de 177 individuos se observó que el consumo de energía atribuible a la actividad física espontánea promediaba 348 kcal/día, pero oscilaba entre 138 y 685 cal/día.

Otros factores

Uso del cigarrillo

Este es otro factor potencial en el incremento en la prevalencia de la obesidad. La suspensión del uso de fumar está asociada al aumento de peso, debido a que la privación de la nicotina que contienen los cigarrillos aumenta el apetito al cesar la inhibición de las neuronas POMC, neuropéptido inhibidor del consumo dietético.

Factores infecciosos

Se ha sugerido que en la presentación de la pandemia de obesidad están comprometidos factores infecciosos, pero a falta de evidencias contundentes es mejor esperar nuevas pruebas a favor de esta hipótesis.

Mecanismos biológicos en defensa del aumento de la masa grasa

Aunque muchos factores intrínsecos (genéticos) y extrínsecos (composición de la dieta, estilo de vida) puedan favorecer un balance positivo de energía y predisponer a un aumento de peso surge una pregunta sin responder, ¿cómo un aumento de la grasa corporal puede defenderse biológicamente en el individuo obeso? Bajo ciertas circunstancias (mutaciones de genes que codifican la leptina o POMC), se puede predecir que la porción de la grasa corporal que es defendida o protegida aumentará debido al directo y nocivo efecto sobre el sistema de homeostasis energético. En la gran mayoría de individuos que son obesos, los investigadores no han encontrado un claro defecto en la homeostasis de la energía (genético u otro) para explicar este fenómeno. Aunque un aumento agudo de la grasa corporal es con frecuencia reversible, pero si sigue un aumento sostenido, típicamente termina siendo parte de la grasa existente, resistente a la conversión. En cambio, la energía homeostásica se ha modificado por lo cual los niveles altos de

grasa son relativamente resistentes a diferentes intervenciones similar al aumento genéticamente de la adiposidad (aunque no necesariamente por el mismo mecanismo)⁽²¹⁾.

Todavía se desconoce cómo se producen los cambios en la homeostasis de la energía. Aunque las observaciones no son definitivas en muchos tejidos, el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo y el vascular, la obesidad está asociada con la activación de un proceso inflamatorio, iniciado por una invasión de macrófagos o células inmunes, con aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias, tales como la interleucina 1 o del factor alfa. Existe evidencia de que la obesidad es anterior al proceso inflamatorio⁽²¹⁾.

Mecanismos en la patogénesis de la obesidad

Para explicar la patogénesis de la obesidad se debe atender a cuánto exceso de grasa es adquirida y cuánto es defendida o protegida biológicamente. En el momento actual se presta más atención al primero⁽²¹⁾. Se pregunta cómo el sistema de energía homeostásica puede defender un nivel elevado de masa adiposa. Para responder a esta pregunta se necesita una elevada comprensión de los elementos neuromoleculares que son capaces de defender cierto nivel de grasa corporal. ¿Cómo se logra obtener un “*set point*” más alto y de defenderlo en individuos obesos? ¿Cómo estos elementos regulan el comportamiento de la alimentación y/o el consumo de energía? Debido a la recuperación del peso perdido, independiente del peso a la iniciación de la dieta, esto es el obstáculo más grande y desilusionante en el tratamiento de la obesidad, lo que hace sobrestimar la importancia de una comprensión de las alteraciones de la obesidad asociadas a la homeostasis de la energía⁽²¹⁾.

Reacciones ante la pérdida de peso

El estado obtenido con la reducción de nutrientes es una condición creada cuando la reducción de peso lleva a una pérdida de kilogramos por debajo de los niveles biológicos de defensa. Estudios durante tres décadas han demostrado que el mantenimiento de la reducción de peso (ejemplo: 10% o más) está asociado con la reducción del desgaste energético (en parte por un aumento de la eficiencia contráctil de los músculos)⁽²¹⁾. La reducción del peso produce sensación de hambre, creando una *perfect metabolic storm* con recuperación del peso perdido. También se reduce la leptina circulante en proporción a la disminución de peso, lo que aumenta la ingestión alimenticia con incremento en kilogramos del paciente⁽²¹⁾. Se desconoce si el reemplazo fisiológico de la leptina puede proteger contra la recuperación del peso perdido.

La recuperación del descenso del peso no se debe considerar como una falla en el tratamiento de la obesidad, o debido a que no se sigue la terapia adecuada, sino como una respuesta fisiológica esperada por la pérdida de peso.

La patogénesis de la obesidad debe tener en cuenta, no solo cómo puede adquirirse el exceso de peso si no cómo la grasa que se ha acumulado en el organismo debe tratar de mantenerse biológicamente. Se ha supuesto que los mecanismos que llevan a la obesidad deben ser diferentes a los que defienden biológicamente el exceso de la masa adiposa⁽²¹⁾. La pregunta clave es ¿cómo el sistema de homeostasis de la energía es capaz de defender y mantener el exceso del tejido adiposo? En la gran mayoría de los individuos obesos, no se ha identificado hasta el momento ningún defecto claramente definible en el sistema de la homeostasis de la energía que explique este fenómeno.

Se ha observado que la continua y lenta acumulación de la grasa durante años es característica de la mayoría de los humanos obesos. Aunque el aumento agudo de la grasa es con frecuencia reversible, el incremento permanente de la grasa, típicamente llega a ser parte de la grasa total del organismo que es biológicamente defendida o protegida. Es esta una razón por la cual las dietas de reducción de peso fallan a pesar de que se sigan las recomendaciones al pie de la letra y a pesar de la adherencia a dietas saludables y a un mejor estilo de vida⁽²¹⁾. Este hecho sugiere que una vez que la grasa es considerada por el organismo como protegida⁽²¹⁾, ese estado es irreversible aun en presencia de intentos de reducirla.

Se ha especulado que existe una relación entre la evidencia de una lesión hipotalámica, la homeostasis energética y la protección del exceso del tejido graso, a través del proceso denominado "gliosis reactiva del hipotálamo"⁽²¹⁾.

La sugerencia de que la protección del aumento de la grasa se origina en la gliosis hipotalámica, impidiendo la capacidad de las neuronas claves de responder a los estímulos de la leptina y/o a otras señales neurohumorales es una hipótesis que necesita una demostración más convincente⁽²¹⁾. Se ha descrito un modelo en el cual, en animales y humanos, el exceso de ingestión de grasas saturadas y otros nutrientes induce a afectación de las neuronas involucradas en la homeostasis de la energía, lo que a su vez conduce a la gliosis reactiva. Como alternativa, esta dieta puede localmente activar las microglías (células similares a un macrófago existente solo en el sistema nervioso), que activan aún más la gliosis⁽²¹⁾. Esta transformación inhibe la capacidad de las neuronas de responder a la leptina humoral u otros factores neurales en relación con el control de peso al mismo tiempo que protege el exceso de grasa depositada⁽²¹⁾. Digno de anotar recientemente con estudios radiológicos se ha

demostrado evidencia de gliosis en la zona mediobasal del hipotálamo en humanos obesos y en roedores⁽²¹⁾.

El eje intestino-cerebro

Existe un número de preguntas con relación al microbioma intestinal, al cual nos referimos con anterioridad.

Se pregunta si este sistema tiene influencias sobre la grasa corporal que se considera defendida o protegida y en qué proporción; se desconoce cómo la acción microbiana interactúa con el sistema de energía homeostática. No se conoce cómo la genética u otras variables influyen tales efectos. ¿Es el microbioma una fuente potencial en el tratamiento de la obesidad? ¿Cómo la cirugía bariátrica, tales como bypass gástrico Roux-en-Y u otros procedimientos, reducen la grasa biológicamente defendida o protegida? ¿Cuáles fenómenos nacidos en el tracto gastrointestinal son responsables de esta protección?⁽²¹⁾

Conclusiones

En los últimos años se ha tratado de profundizar más en las causas de la obesidad y se han encontrado como factores coadyuvantes: factores genéticos, epigenéticos, contaminación con productos industriales, plásticos, etc., el microbioma intestinal y otros factores gastrointestinales, factores sociales y económicos, factores infecciosos, suspensión del cigarrillo, etc. (**tabla 1**).

Las teorías actuales sobre la patogénesis de la obesidad deben atender a dos aspectos importantes: los mecanismos por los cuales se acumula la grasa y cómo el exceso de grasa llega a ser protegida o defendida biológicamente. Se debe considerar la posibilidad de que los mecanismos que llevan a la acumulación de la grasa en el obeso deben ser diferentes de los responsables de la defensa o protección biológica del exceso de la masa adiposa. Una pregunta importantísima es cómo la homeostasis energética se convierte en protección o defensa de la masa adiposa. Se desconoce cuáles son los factores neuroanatómicos capaces de defender la grasa corporal. No se sabe cómo los factores mencionados regulan el comportamiento de la grasa considerada por el organismo como protegida. Se esperan investigaciones capaces de esclarecer esta incógnita necesaria para comprender sobre la resistencia de la grasa corporal y en esa forma investigar nuevas terapias en el tratamiento de la obesidad.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Defining adult overweight and obesity. Available at www.cdc.gov/obesity/adult/defining.html. Accessed 7 June 2017.
- Bray G, Battle of the Bulge: A History of Obesity Research. Philadelphia, PA Dorrance Publishing 2007.
- Cohen PA, Maller G, DeSouza R, et al. Presence of banned drug in dietary supplement following FDA recalls. *JAMA*. 2014; 312:1691-1693.
- Schwartz TB, Henry Harrowen and the turbulent begging of endocrinology. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 702-706.
- Schwartz MW. Can the history of modern endocrinology shape the future of obesity? *Mol Endocrinol*. 2015; 29: 155-157.
- Cushing H. Disorders of the pituitary gland. Retrospective and prophetic. *JAMA*. 1921; 76: 172-1726.
- Norberg M, Lindwall K, Jenking PL, et al. Self-rated health does not predict 10-year weight change among middle-aged adults: a longitudinal population study. *BMJ Public Health*. 2011; 11: 248.
- Key A. Human starvation and its consequence. *JAMA Diet Assoc*. 1946; 22: 582-587.
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J, et al. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995; 332:621-628.
- Butryn ML, Webb V, Wadden TA. Behavioral treatment of obesity. *Psychiatry Clin North Am*. 2011; 34: 841-859.
- Alamuddin N, Wadden TA. Behavioral treatment of the patient with obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45:565-580.
- Pasquet P, Apfelbaum M. Recovery of initial body weight and composition after long-term massive overfeeding in men. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 861-863.
- Diaz EO, Prentice AM, Goldberg GR, et al. Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56: 641-655.
- Rosenbaum M, Leibel RL. Physiological adaptation following weight reduction. In Brownell KD, Walsh BT, eds. *Eating Disorders and Obesity. A comprehensive Handbook*, 3rd New York, NY. Guilford Press.
- Flier JS, Clinical review 94. What is in a home? In research of leptin's physiology role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 1407-1413.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Metab. Effect of recombinant leptin therapy in a child with deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1879-884.
- Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 409-424.
- Myers MG, Jr, Heymsfield SB, et al. Challenges and opportunities of defining clinic leptin resistance. *Cell Metab*. 2012; 15: 150-156.
- Myers MG, Jr. Leptin keeps working even in obesity. *Cell Metab*. 2015;21: 791-792.
- Leibel RL. The role of leptin on the control of body weight. *Nutr Rev*. 2002; 60: 515-519.
- Schwartz W, Randy J, Seely, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Rev*. 2017; 38 (4): 267-296.
- Muolo DM, Dohn GL, Fiedorek FT, Jr, et al. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*. 1997; 46: 360-363.
- Voshol PJ, Jong MC, Dahlmans VE, et al. In muscle specific lipoprotein lipase-overexpressing mice, muscle triglyceride content is increased without inhibition of insulin stimulated whole body and muscle specific glucose uptake. *Diabetes*. 2001; 50: 2585- 2590.
- Shimada M, Shimano H, Gotoda T, et al. Over expression of human lipoprotein lipase in transgenic mice. *J Biol Chem*. 1993; 297: E271- E288.
- Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297: E271-E288.
- Amemiya A, Bean LJH, Bird T, et al. Gene reviews (Internet), Seattle WA; University of Washington. 1993- 2017. 1999. Oct 12 (updated 2011).
- Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity; consequence or cause of overeating. *JAMA* 2014; 311: 2167-2168.
- Hall KD, Chen KY, Guo J, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocalorie ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104 (2): 324-333.
- Kennedy GC. The hypothalamus and obesity. *Proc R Soc. Med*. 1966; 59: 1276-1277.
- Soley RI, Berridge KC. The hunger games. *Cell* 2015; 160:805-806.
- Boden G, Chen X, Mozzoli M, et al. Effect of fasting on serum leptin in normal humans subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1419- 1423.
- Krashes MI, Koda S, Ye C, et al. Rapid reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J Clin Invest*. 2011: 1424- 1428.
- Schwartz MW, Seely RJ, Woods SC, et al. Leptin increase hypothalamic pro-opio melanocortin m RNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*. 1997; 46: 2119-2123.
- Xu Y, Jones JE, Lauzon DA, et al. A serotonin and melanocortin circuit mediates o-fenfluramine anorexia. *J Neurosci*. 2010; 30: 1430-1434.
- Burdge GC, Lillycrop KA, Philips ES, et al. Folic acid supplementation during the juvenile pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *J Nutr*. 2009; 139: 1054- 1060.
- Gore AC, Chappel VA, Fenton SE. Endocrine Society's Second Scientific Statement on endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Rev*. 2015; 36: E1-E150.