

## Entre la delgadez y la obesidad

Zury Ana Domínguez Delgado<sup>1</sup>.

**Resumen:** ¿Delgado u obeso? La masa de tejido adiposo (TA) es función de la interacción de factores genéticos y ambientales. Señales visuales, olfatorias, metabólicas, se integran en el Sistema Nervioso Central (SNC) para mantener la homeostasis energética y conservar la masa del tejido adiposo en un punto de ajuste (set-point). Al disminuir el tejido adiposo, disminuyen la leptina e insulina circulantes lo cual es percibido en el núcleo arcuado hipotalámico. Este punto de control, suprime la vía anorexigénica (vía  $\alpha$ -MSH) y estimula la orexigénica (vía NPY/ AGRP). A su vez, la ghrelin (gastrointestinal) estimula la vía NPY/ AGRP lo que promueve la ingesta. Se favorece el anabolismo y se inhibe el gasto energético, restaurándose el tejido adiposo a su set-point. Las señales aferentes integradas en el núcleo arcuado proyectan a corteza, sistema límbico e hipófisis definiendo la conducta alimentaria y la respuesta endocrina. Este sistema de control esta preservado en la obesidad a un *set-point* elevado. *An Venez Nutr 2005; 18(1): 120-122.*

**Palabras clave:** *set-point*, leptina, núcleo arcuado, obesidad, delgadez.

## Between thinness and fatness

**Abstract:** Thin vs Fat? The adipose tissue (AT) mass is a function of genetics and environmental factors. Visual, olfactory, metabolic signals become integrated by the Central Nervous System (CNS) to keep energy homeostasis and AT mass at a set-point. Reduction in AT decrease circulating leptin and insulin which is sensed in the Arcuate Nucleus (AN) of the hypothalamus causing suppression of anorexigenic signals (through  $\alpha$ -MSH) and stimulation of orexigenic signals (through NPY/AGRP). Additional activation of NPY/ AGRP neurons by ghrelin (gastrointestinal) promotes feeding. The net balance favors anabolism and a decrease in energy expenditure that ultimately aims to restore AT set-point. Afferent signals integrated in the AN projects to cortex, limbic system and pituitary, defining food seeking behavior and endocrine responses. Evolution had generated multiplicity of factors governing energy balance to ensure sufficient caloric intake, this is preserved in obesity at a higher set-point, making difficult to generate an effective anti-obese therapy. *An Venez Nutr 2005; 18(1): 120-122.*

**Keywords:** *set-point*, leptin, arcuate nucleus, obesity, thinnes.

### Introducción

Sería muy sencillo considerar sólo 2 variables ingesta y gasto, para explicar la homeostasis energética y el mantenimiento del peso corporal a través de la vida. Sin embargo, es claro que el aumento del tejido adiposo será ineluctable cuando la ingesta energética supera al gasto. Un balance energético positivo conduce a obesidad, que podríamos definir como el aumento patológico del tejido adiposo.

La proliferación del tejido adiposo es afectada por factores genéticos y ambientales. La aparición de mutaciones espontáneas como el fenotipo del ratón ob/ob, condujo a descubrir a la leptina y con ello la esperanza de revertir la obesidad humana. Sin embargo, la excepción son los pacientes obesos con disfunción

total de alguno de los genes relacionados a la leptina o a su receptor. Las alteraciones monogénicas no explican la mayoría de las obesidades humanas, ni la adipogénesis. En el humano, la adipogénesis comienza a las 15 semanas del desarrollo fetal, alcanzándose una masa de adipocitos completamente diferenciados a las 30 semanas.

En el período post-natal ocurren dos picos de proliferación, uno a los 2 años y otro que comienza a los 8 años y se prolonga hasta la adolescencia sin cambios en el tamaño del adipocito (1). El problema de Salud relacionado a un aumento del tejido adiposo es su patogenia intrínseca, afectando desde muy temprano (1) la maduración ósea, (2) condicionando defectos posturales, (3) modificando la conducta alimentaria. Igualmente, la salud puede entrar en riesgo cuando existe un déficit alimentario, y se genera una condición a la que el Dr. Hernán Méndez Castellano, con una expresión muy venezolana acertadamente llamó “el Síndrome Sute” donde el factor ambiente reduce de forma irreversible el potencial genético.

<sup>1</sup>Profesor Agregado, MSc, PhD. Cátedra de Patología General y Fisiopatología. Escuela de Medicina Luis Razetti. Sección de Lipidología. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina UCV. Teléfono: 0212- 6932894. Correo Electrónico: zuryana@caramail.com

La condición extrema de una u otra forma de malnutrición está asociada a mortalidad). En este sentido, el índice de masa corporal (IMC), permite ubicar rápidamente a un individuo en una zona de riesgo particular. El aumento del IMC ( $>35 \text{ kg/m}^2$ ) se asocia a una mortalidad por enfermedades degenerativas mientras que un IMC disminuido ( $<20 \text{ kg/m}^2$ ) se asocia a enfermedades catabólicas (este indicador ha sido corregido para mujeres  $\text{kg/m}^2$ ).

El componente genético como determinante de la obesidad ha sido muy discutido. Este factor puede determinar porcentajes variables de la condición de obeso de un individuo sí, uno (30%) o ambos (80%) padres son obesos. Las alteraciones monogénicas logradas en roedores, de forma espontánea o por transgénesis, han permitido avanzar en la comprensión, aún fragmentada, de las obesidades en el humano (2). El descubrimiento de la leptina por ejemplo, pudo explicar claramente la obesidad en el roedor homocigoto para el gen *Lepob*. Al administrar leptina al roedor *Lepob/Lepob*, el fenotipo se revierte, dada ahora la posibilidad de integrar señales periféricas en el núcleo arcuado sensibles a leptina que proyectan a los centros de regulación del hambre, la saciedad y el gasto permitiendo mantener la homeostasis energética.

La distribución topográfica del tejido adiposo, es otro factor importante en la patogenia de la obesidad. La distribución ginecoide, mejor conocida como “tipo pera” (subcutánea) se asocia a formas benignas de obesidad mientras que la topografía androgénica o “tipo manzana” (intra-abdominal) es fuertemente patogénica, la expresión de visfatina, una de las numerosas adipocitocinas, aumenta de forma dramática (10x) en el TA intra-abdominal. Las alteraciones metabólicas observadas en la obesidad donde se afectan el sistema cardiovascular y vasomotor; el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, se asocia a una topografía androgénica y a riesgo de desarrollar “síndrome metabólico”.

Conservar la masa de tejido adiposo parece haber sido crucial en la preservación de la especie humana. Los experimentos clásicos de restricción y sobreconsumo en roedores, muestran claramente que existen mecanismos que regulan el peso corporal a un determinado punto de ajuste o “set-point”. Frente al libre acceso de alimento, luego de un ayuno prolongado, el animal aumenta espontáneamente el consumo de alimento hasta retornar al peso corporal previo al ayuno, del mismo modo al sobrealimentar al animal éste ganará peso; pero al suprimir la alimentación forzada el roedor disminuirá voluntariamente la ingesta retornando al punto de ajuste

del peso corporal. Los estudios de ablación de núcleos hipotalámicos lograron poner en evidencia a los centros lateral y ventromedial como reguladores del hambre y la saciedad, respectivamente (3).

Estos centros son afectados por proyecciones del núcleo arcuado recibidas desde la periferia y que integradas afectan al eje hipofisario y corteza cerebral modulando los cambios en la conducta alimentaria y en el gasto energético (4). Una intrincada red de señales se activa por la estimulación de receptores centrales capaces de regular: ingesta y gasto energético en respuesta a señales provenientes de la periferia. El adipocito secreta una enorme cantidad de moléculas con acción auto, para, yuxta y endocrina (5,6).

La disminución del tejido adiposo es censado por el sistema nervioso central en el núcleo arcuado hipotalámico por la disminución en leptina e insulina, esto suprime señales anorexigénicas como  $\alpha$ -MSH y estimula señales orexigénicas como AGRP y NPY. Las neuronas del núcleo arcuado proyectan a los núcleos hipotalámicos paraventricular y lateral afectando la producción de TRH y MCH, respectivamente. Al suprimirse la vía  $\alpha$ -MSH disminuye la biosíntesis y liberación de TRH.

A su vez, la hormona gastrointestinal, ghrelin, implicada en iniciar el acto de comer, modula esta vía a través de la activación de neuronas NPY/ AGRP. El balance resultante de estas señales favorece a la fase anabólica: aumenta la ingesta y disminuye el gasto, lo que permite recuperar la masa de tejido adiposo. En este esquema de regulación, se incorporan las otras señales periféricas que ingresan desde el sistema endocrino, el músculo y sensoriales. Estas señales aferentes integradas en el núcleo arcuado y proyectadas a corteza, sistema límbico, hipófisis regulan la conducta alimentaria y la respuesta endocrina (4,7).

La masa adiposa será el resultado del balance entre la energía consumida y la gastada. El total de la energía gastada lo representa la suma del gasto energético obligatorio, el consumido en ejercicio físico más el generado por adaptación. En este último, el tejido adiposo marrón (TAM) juega un rol fundamental adjudicado en gran parte a la expresión de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos.

Invariablemente, un balance energético = 0, va a depender de la capacidad para regular la masa de tejido adiposo a un determinado “set-point” o punto de ajuste. Éste, va a conservarse en aras de mantener la homeostasis energética, gracias a la fina regulación de la actividad catabólica o anabólica que pueda generarse

en SNC, en respuesta a las señales periféricas. Las causas monogénicas de la obesidad en humanos ocurren con muy baja frecuencia, y se relacionan a los genes de: leptina o su receptor (M4-r), pro-opiomelanocortina (POMC) o su convertasa.

La interacción gene-ambiente, mecanismo aún no bien comprendido, es la que en definitiva ajusta y puede variar al *set-point* e inducir adipogénesis. En este proceso, el pre-adipocito prolifera gracias a un microambiente hormonal particular capaz de inducir la transcripción génica y la diferenciación de los pre-cursoros a adipocitos maduros (2).

En conclusión, el peso corporal representa el resultado de la interacción de la carga genética con las señales generadas en la periferia, y que procesadas en el sistema nervioso central van a producir la respuesta, catabólica o anabólica que en definitiva define la potencia de la carga genética sobre la expresión fenotípica del individuo.

Los mecanismos de interacción, gene-ambiente en el sistema nervioso central comienzan a dilucidarse y sin duda su comprensión servirá a un mejor abordaje del paciente obeso y al desarrollo de estrategias terapéuticas novedosas para frenar esta epidemia sin fronteras.

## Referencias

1. Rosenbaum M y Leibel RL. The Physiology of Body Weight Regulation: Relevance to the Etiology of Obesity in Children. *Pediatrics*.1998, 101:525–539.
2. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Control of body weight: a physiologic and transgenic perspective *Diabetologia*. 2003,46:143–172.
3. Keesey RE y Hirvonen MD, 1997. Body Weight Set-Points: Determination and Adjustment. *J. Nutr.* 1997, 127: 1875S–1883S.
4. Korner J y Aronne L. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J. Clin. Invest.* 2003, 111:565–570.
5. Frühbeck G , Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, y Burell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 280: E827–E847.
6. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*.2001, 60: 349-356.
7. Tschöp M y Horvath TL. Neuroendocrine integration of body weight regulation. Chapter 5 *Endotex.com*, 2003.