

3. Fisiopatología de la obesidad

Dr. Fernando Lizcano Losada

Médico Endocrinólogo. PhD.

Director del Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana.

Presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Bogotá.

Control genético y epigenético

La obesidad es una enfermedad multifactorial en cuyo origen inciden en forma recíproca una serie de genes neuroreguladores, termogénicos y controladores de absorción de alimentos, en conjunto con factores ambientales. Existe cierto consenso en considerar de forma independiente aquellos tipos de obesidad que tienen un origen exclusivamente genético y que se asocian a problemas de desarrollo físico e intelectual, ya que la causa está establecida, sea por alteraciones múltiples dominantes (síndrome de Prader Willi), autosómicas recesivas (síndrome de Bardet-Biedl) o ligadas al cromosoma X (síndrome de Wilson-Turner). También existe acuerdo en considerar de un modo particular la obesidad derivada de causas endocrinológicas conocidas, como ocurre en algunos casos de hipogonadismo o hipercortisolismo (síndrome de Cushing). Sin embargo, en la mayor parte de pacientes que desarrollan obesidad es difícil establecer una causa única, debido a la interacción con el ambiente y la modificación de la actividad de los genes candidatos.

La lista de genes candidatos involucrados en el origen de la obesidad crece año tras año y sería imposible describir todos los genes implicados en los diferentes aspectos de la obesidad. A pesar de los múltiples genes implicados, la creciente prevalencia de la obesidad no puede ser atribuida directamente a cambios acontecidos en el compo-

nente genético, aunque es posible que algunas variantes genéticas que permanecieron “silenciosas” puedan ahora manifestarse debido a la alta disponibilidad de energía (mayor cantidad de consumo de alimentos) y al sedentarismo⁽¹³⁾.

Estas variaciones en la expresión de los genes desencadenadas por el ambiente se ha denominado epigenética. La epigenética es una rama de la biología molecular que estudia los parámetros mediante los que un gen influido por el ambiente puede “expresarse” de forma diferencial y así aumentar o disminuir la producción de una proteína cuya función puede alterar vías específicas en la función de las células y producir enfermedad. Las alteraciones epigenéticas, a diferencia de las genéticas, no incluyen una alteración en la estructura del ADN (ácido desoxirribonucleico); es decir, la secuencia de nucleótidos se mantiene. Se presenta una alteración enzimática, por ejemplo, acetilación, metilación, deacetilación, demetilación o fosforilación de las histonas, proteínas a las que el ADN está estrechamente ligado en el cromosoma. Esta variación enzimática permite que la unión entre la secuencia de ADN y las proteínas histonas sea más o menos estrecha; lo que influye directamente sobre la capacidad de los genes de poder transcribir la información y expresar una función específica⁽²³⁾.

Dado el gran número de genes implicados en la aparición de la obesidad, podríamos reunirlos en cuatro grupos funcionales:.

- Primero, los que están involucrados en los procesos de absorción, que fraccionan los alimentos y controlan el paso de los nutrientes desde el tracto gastrointestinal.
- Un segundo grupo es el de genes que codifican para hormonas gastrointestinales que controlan la función intestinal (y las hormonas pancreáticas que controlan el metabolismo energético), ambas hormonas pueden,

adicionalmente, influir sobre los centros neuroendocrinos que controlan la saciedad y el apetito.

- El tercer grupo es el conformado por los genes que controlan la acumulación de grasa en el tejido adiposo y la utilización de la energía.
- El último grupo es el conformado por un número creciente de neurotransmisores y neuromoduladores dentro del sistema nervioso central que son propuestos como moduladores del balance energético y controladores del comportamiento alimentario.

Quizá, dentro de los factores mencionados, las posibles hormonas que controlan la saciedad y los neurotransmisores implicados en el control de los circuitos reguladores dentro del hipotálamo son de los blancos terapéuticos más estudiados. No obstante, los diferentes grupos de factores no pueden ser considerados desde el punto de vista funcional en forma aislada⁽¹⁴⁾.

Neurorregulación

Los sistemas que sostienen la regulación de la función en el intestino, el sistema nervioso central y las células adiposas actúan en forma integral. Por ejemplo, la inhibición de la digestión puede afectar las señales que regulan el centro de la saciedad, mientras cambios en el almacenamiento de la energía producen un fuerte efecto sobre los sistemas reguladores del apetito en el hipotálamo. De esta forma, el control del peso desde el punto de vista genético y funcional puede cambiar el comportamiento alimentario por diversas vías.

El desequilibrio del balance energético que conduce a la obesidad es, pues, debido a una falta de control en la ingestión o en el gasto energético, a fallos en la regulación de las reservas lipídicas o a desajustes en la distribución de nutrientes entre los tejidos⁽¹⁵⁾.

La obtención de energía de los alimentos se regula por mecanismos neuroendocrinos, puesto que la fase cefálica de la digestión está en buena parte dirigida por la actividad de neuropéptidos hipotalámicos, como el neuropéptido Y (NPY), o la *Agrp* (*Agouti Related Protein*), que en conjunto con factores gastrointestinales (como la ghrelina) que actúan en el hipotálamo, promueven la sensación de apetito que favorece la ingesta de nutrientes. El acto de comer genera otras señales gastrointestinales, que en el hipotálamo originan sensación de saciedad. Esta limitación de la ingesta de energía es mediada esencialmente por la colecistocinina (CCK), el péptido análogo al glucagón (GLP-1), el PYY y la leptina, que actúan en el hipotálamo contrarrestando las señales de ghrelina, NPY y *Agrp*, juntamente con otros péptidos hipotalámicos como el péptido regulado por anfetamina-cocaína (CART) y las melanocortinas que actúan sobre receptores específicos del hipotálamo lateral, que a su vez segrega las orexinas (o hipocretinas) que también promueven el apetito. Hay que destacar que un buen número de casos de obesidad (cerca del 5%) se han podido atribuir a los polimorfismos del receptor de melanocortina (MC4R).

Un aspecto importante que no es valorado en forma rutinaria y cuyos factores no son del todo conocidos, es el aspecto psicológico del control de la voluntad de ingerir alimentos y que finalmente determina el acto de comer. La respuesta individual a estímulos exteriores que influyen sobre un complejo de procesos neuronales dentro del cerebro y que en forma episódica estimulan, sostienen, terminan o incluso inhiben el deseo de alimentarse se relaciona con los factores internos que son determinados por la carga genética de cada individuo y que podríamos mencionar como tónicos cuya regulación es establecida por las reservas energéticas de la persona. El balance entre los aspectos episódicos y los aspectos tónicos que integran la influencia ambiental, los impulsos hedónicos de

experiencias previas, junto con las necesidades biológicas del cuerpo, determinan finalmente el comportamiento alimentario⁽²⁶⁾.

Los polimorfismos de algunos genes han estado involucrados en la generación del impulso y comportamiento alimentario. Uno de los genes más estudiados con respecto al comportamiento alimentario es el FTO (*fat-mass obesity associated*). Las personas que presentan una variabilidad en uno de los alelos de FTO, tienden a consumir mayor cantidad de calorías que los individuos que no presentan esta alteración. Otros de los genes que regulan, en el tracto gastrointestinal, el deseo de comer y que son secretados como eventos episódicos son ghrelina, colecistocinina, péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY). Las funciones de estas moléculas no están del todo esclarecidas, pero evidencia importante ha demostrado que regulan el comportamiento alimentario por modificar el tránsito intestinal, la tasa de absorción de nutrientes, estimular los impulsos aferentes de las señales vagales e interactuar directamente sobre los controladores hipotálamicos del centro del hambre y la saciedad^(21,22).

Uno de los neurotransmisores más estudiados en el sistema nervioso central es la serotonina (5-HT), cuyo mayor papel está en la reducción de los deseos bulímicos de alimentarse. Algunos circuitos que incluyen receptores canabinoides y receptores de opioides tienen un papel fundamental en la regulación de los eventos episódicos de los deseos de alimentarse, particularmente en los tipos de alimentos con alto contenido graso y densos en energía. Todos estos neurotransmisores y péptidos juegan un papel fundamental en la regulación de la alimentación y son blancos farmacológicos^(24,25).

De otro lado, están los mecanismos implicados en la pérdida de energía en forma de calor. La pérdida de energía de un individuo es en 60% debida al metabolismo basal, 5-10% a la termogénesis adaptativa y el resto a la ac-

tividad física que realice la persona. El metabolismo basal está ordenado por la cantidad de oxígeno consumido por el cuerpo/minuto. La pérdida basal de calorías depende de varios factores dentro de los que se pueden destacar el sexo, la edad, la función hormonal, algunos nutrientes y factores genéticos mitocondriales que aún están por esclarecer. En este punto, y dado el papel fundamental de algunos receptores nucleares como los receptores de hormonas tiroideas (TR), los receptores del activador del peroxisoma (PPAR), los receptores de glucocorticoides (GR) y algunos otros factores de la transcripción que pertenecen a esta familia, regulan aspectos fundamentales de la adipogénesis, el metabolismo basal y la regulación de la nutrición^(16,17). La enfermedad de Cushing o el hipotiroidismo pueden inducir obesidad y la terapia de estas enfermedades evita esta patología. No obstante, la exposición subrepticia a algunos químicos ambientales puede afectar la función de estos receptores e inducir obesidad. Estos elementos químicos se han denominado disruptores endocrinos y en forma latente pueden causar obesidad, diabetes mellitus tipo 2, alteración de la función de las gónadas y síndrome metabólico. De esta forma, la exposición a dioxina, bifenol A, pesticidas organoclorados y algunos ftalatos pueden alterar la función endocrina y contribuir a la aparición de obesidad.

Los roedores y otros mamíferos disponen de un tejido especializado, el tejido adiposo pardo, que contiene una gran dotación de mitocondrias con una proteína (UCP1, de *uncoupled protein 1*) que permite desacoplar el metabolismo oxidativo de la generación de ATP. La activación (frío, exceso de ingesta) o inhibición (ayuno, gestación) de la actividad UCP1 permite a estos animales ajustar la liberación de calor.

De esta forma, el adipocito marrón no acumula energía como lo hace, en forma de triglicéridos, el adipocito blanco. Por tanto, no genera los efectos indeseables de

obesidad, atribuibles al adipocito blanco. Hasta hace poco se reconocía que en los adultos sólo un escaso número de células adiposas marrones persistían y que su función era insignificante. En los últimos años, a través de estudios moleculares y mediante tomografía por emisión de positrón (PET) con [18F]-2-fluoro-d-2-deoxy-d-glucosa (FDG) se ha demostrado claramente que existe una cantidad importante de tejido adiposo pardo en la región cervical, supraclavicular, axilar y paravertebral en los adultos humanos. La exposición al frío puede estimular la aparición de este tejido. La relevancia fisiológica terapéutica de estos hallazgos es de vital importancia para establecer nuevos blancos terapéuticos en un futuro cercano. De esta forma, si el problema de la obesidad proviene precisamente de la acumulación de energía en el adipocito blanco, un promisorio tratamiento sería una mayor eficiencia en el gasto energético, lo que puede lograrse a través de la activación de la termogénesis, pues precisamente la acumulación de triglicéridos suministraría el combustible para activar la señalización que desencadenaría en la activación de UCP1 para generar el desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones y la liberación de calor. Este mecanismo puede ser logrado a través de la proliferación de tejido grasa pardo en el adulto o vía activación de proteínas como UCP1 en el adipocito blanco. Junto a estas observaciones se hallan las que provienen de investigaciones clínicas que reportan grasa parda en las personas adultas. Incluso se menciona que la activación de un máximo de 50 g de tejido pardo podría aumentar en 20% el gasto energético, lo que correspondería a una disminución de 20 kg de peso por año.

Dentro de los reportes de moléculas que pueden modular el gasto energético vía activación de UCP1 se halla la proteína del retinoblastoma (pRb). La supresión de la expresión de este gen en células fibroblásticas embrionarias de ratón conduce a la activación de genes de grasa parda,

incluso en condiciones en las que los ratones son sometidos a dieta rica en calorías, lo cual los hace resistentes a la obesidad. El pRb no se expresa en células precursoras de adipocitos marrón y, en pre-adipocitos blancos se une a los promotores de PGC1 γ (*peroxisome proliferator activated receptor* γ *activator* 1), cuya función es generar biogénesis mitocondrial en las células marrones para aumentar la eficiencia del gasto calórico^(18,19,20).

La fisiología de la obesidad no puede ser desligada de las alteraciones en la regulación de los genes candidatos que pueden alterar el comportamiento alimentario, el gasto calórico y la adipogénesis. El reconocimiento de la forma como se integran estos factores es fundamental para la posibilidad de establecer un plan terapéutico.